Aus der I. Medizinischen Klinik der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Direktor: Professor Dr. med. H. P. Wolff

*

Der Bromthalein-Test

Vergleich der klinischen Brauchbarkeit und Aussagekraft verschiedener Auswertungsmethoden

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz,
den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von

Brigitte Walter
aus Edenkoben

Mainz 1973

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554426_0010

Aus der I. Medizinischen Klinik der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Direktor: Professor Dr. med. H. P. Wolff

*

Der Bromthalein-Test

Vergleich der klinischen Brauchbarkeit und Aussagekraft verschiedener Auswertungsmethoden

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz,
den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von

Brigitte Walter
aus Edenkoben

Mainz 1973

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Fachbereichsdekan: Professor Dr. med. J. Fischer

Referent: Professor Dr. med. D. Höffler

Korreferent: Professor Dr. med. H. P. Wolff

INHALT

	Seite
A) Einleitung und Fragestellung	1
B) Literatur-Überblick	3
a) Geschichte	3
b) Substanz	3
c) Pharmakokinetik	4
d) Auswertungsmethoden	9
direkte	
indirekte	
sonstige	
e) Bedeutung des BSP-Tests	13
f) Bedeutung der einzelnen Methoden	14
C) Material und Methodik	17
a) Material	17
Testsubstanz	
Testpersonen	
b) Methodik	2o
Durchführung der Untersuchung	
Auswertung der Untersuchung	
D) Ergebnisse	23
a) 60 min.-Wert	23
b) 45 min.-Wert	24
c) 45 min.-Wert in % des 3 min.-Wertes	24
d) 30 min.-Wert	25
e) Halbwertzeit	26
f) Totalclearance	27
g) Eliminationskurven	27
h) Korrelationen	28
i) Ergebnisse bei niereninsuffizienten Patienten	28
E) Diskussion der Ergebnisse	29
F) Zusammenfassung	35
G) Literatur	36
H) Lebenslauf	49

A) EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG

Obwohl der Bromthalein-Test als Leberfunktionsprobe seit über 50 Jahren in der klinischen Routine angewandt wird und in seiner Bedeutung unbestritten ist, ergeben sich immer wieder Zweifel an der optimalen Methodik. So werden zu seiner Auswertung herangezogen: die Serumkonzentrationen 60 min., 45 min. und 30 min. nach der Injektion der Testsubstanz, die Angabe der 30 min.- und der 45 min.-Werte in Prozent des 3 min.-Wertes, des 5 min.-Wertes oder einer ohne eine Messung angenommenen Ausgangskonzentration. Neben diesen als direkt bezeichneten Methoden werden als indirekte Methoden empfohlen: die Halbwertzeit, Eliminationskonstanten, Clearance-Berechnungen und die Beurteilung nach komplizierten Tabellen und Schaubildern. Ein systematischer Vergleich der genannten Methoden untereinander und mit anderen Maßstäben, die zur Diagnose von Lebererkrankungen herangezogen werden, fand bisher nur in wenigen Arbeiten statt. Sie erbrachten keine endgültige Aussage.

In unserer Arbeit verglichen wir an 65 Testpersonen folgende Methoden:

1.) den 60 min.-Wert,
2.) den 45 min.-Wert,
3.) den 45 min.-Wert in Prozent des 3 min.-Wertes,
4.) den 30 min.-Wert

als direkte Methoden,

5.) die Halbwertzeit,
6.) die Totalclearance von BSP im Serum

als indirekte Methoden.

Aufgrund klinischer Untersuchung, üblicher Leberdiagnostik (Fermente, Elektrophorese) sowie der Laparoskopie und

Biopsie war die Diagnose eines Leberleidens ausgeschlossen bzw. gesichert. Wir stellten uns folgende Fragen:

a) Mit welcher Methode des Bromthaleintests sind Leberkranke von Lebergesunden am sichersten zu trennen?

b) Welche Methode ist im Hinblick auf Einfachheit und Aussagefähigkeit für die Klinik am meisten zu empfehlen?

c) Sind (zusammenfassend) direkte oder indirekte Methoden aussagekräftiger?

d) Welche Beziehungen bestehen zwischen den Ergebnissen der einzelnen Methoden?

Zusätzlich untersuchten wir 7 niereninsuffiziente Patienten, um eventuell auftretende Veränderungen des pharmakokinetischen Verhaltens festzustellen.

B) LITERATUR - ÜBERBLICK

a) Geschichte

Als erste chemische Substanz zur spezifischen Testung der Leberfunktion wurde 1909 von ABEL und ROWNTREE das Phenoltetrachlorphthalein beschrieben (bei GOLL,1960). Sie injizierten die Substanz s.c. und maßen die Ausscheidung in den Faeces. MC NEEL untersuchte 1916 die Ausscheidung der Substanz in der Duodenalgalle (bei ZIMMER, 1956). In größerem Ausmass praktisch durchführbar wurde der Funktionstest 1922 durch ROSENTHAL und WHITE, die die Substanz i.v. injizierten und den Abfall der Konzentration im Serum bestimmten. Ab 1925 benutzten sie das besser verträgliche Phenoltetrabromphthalein in der Dosierung von 2 mg pro kg Körpergewicht (ROSENTHAL und WHITE, 1925). Durch Vergleichscolorimetrie wurde die Serumkonzentration 30 min. nach der Injektion bestimmt und in Prozent der injizierten Gesamtdosis angegeben. Nach Überprüfung der Methode an 25 gesunden und 20 leberkranken Personen wurde sie als standardisierter Test zur Überprüfung der Leberfunktion empfohlen. Die nur 0,5%ige Ausscheidung im Urin bewies die Leberspezifität. Seit ROSENTHAL und WHITE ist die Leberfunktionstestung mit Bromsulphalein oder Bromthalein eine übliche Methode der Klinik. Größere Genauigkeit brachte die Gabe von 5 mg pro kg Körpergewicht. Reproduzierbare, vergleichbare Laborergebnisse durch photometrische Messung der Serumproben machten die Methode in der Routinediagnostik brauchbar (VOGT et al., 1960; WINKLER et al., 1960).

b) Substanz

Der Farbstoff Bromthalein wird allgemein als gut

verträglich beschrieben (DITTRICH, 1955; DOST, 1956; KUNTZ, 1972; LINDNER, 1966). Trotzdem sollen die in der Literatur als selten vorkommend angeführten Nebenwirkungen nicht unerwähnt bleiben. Bei paravenöser Injektion können schmerzhafte Gewebsnekrosen auftreten (LINDNER, 1966), bei intravenöser Applikation auch Thrombophlebitiden in etwa 1,2 % (FREY, 1953; HERKEN und STAPENHORST, 1955; PEZOLD und KESSEL, 1957). WIERUM stellte 1969 15 letale Ausgänge und 27 anaphylaktische Zwischenfälle nach BSP-Injektion aus der Literatur zusammen (WIERUM, 1969), relativ wenige im Vergleich zur hohen Zahl der durchgeführten Untersuchungen seit 1925.

c) Pharmakokinetik

Die Leberspezifität der Bromsulphalein-Probe ist unbestritten. Besonders betont wurde das von LINDNER (LINDNER, 1966) und KUNTZ (KUNTZ, 1972). Die Ausscheidung über die Niere war zu vernachlässigen (HERKEN und STAPENHORST, 1955; KREBS und BRAUER, 1958; MENDELOFF et al., 1949; PLÖTNER et al., 1958). Sie schwankte zwischen 0,5 (VOGT et al., 196o) und 3,5 % (HEM, 1964) bei Gesunden und konnte auf 10 % (PLÖTNER et al., 1958) bis 20 % (LINDNER, 1966) bei schweren Leberschäden ansteigen. Über einen Zeitraum von 10 bis 48 Stunden nach Injektion trat BSP im Harn auf (PLÖTNER et al., 1958). Außer von TOULET (TOULET et al., 1968) wurde die renale Elimination bei der Auswertung des Tests von keinem Autor berücksichtigt. Eine fehlerhafte beurteilung soll nur bei massivem renalem Eiweißverlust entstehen, da dann das albumingebundene BSP mit über die Niere verloren gehe (CHARBONNIER, 1967; WUHRMANN und MÄRKL, 1963). Eine we-

sentliche Mitbeteiligung des gesamten RES an der BSP-Exkretion wurde ausgeschlossen (LIEBERMANN und CHILDS, 1967; MENDELOFF, 1949).

Die Ausscheidung des BSP über die Leber folgte den von DOST aufgestellten pharmakokinetischen Gesetzen (DOST, 1968). Die Eliminationskurve hat 3 Phasen: I - Verteilungsphase (1. bis 3.(5.) min.), II - Phase des exponentiellen Abfalls (5. bis 15. (2o.) min.), III - Sättigungsphase (20. bis 60. min.)(CHARBONNIER, 1967; DOST und REPGES,1968; GOLL, 196o; MENDELOFF, 1949; MICKULECKY, 1969; TOULET, 1968; VERSIECK und BARBIER, 1965; ZERBST, 1959; ZIMMER, 1955). BSP wurde an Albumin gebunden (gebundener Anteil 80 %), gezielt zur Leber transportiert (BRAUER et al., 1955; TOULET, 1968). Der Verteilungsraum entsprach also dem Plasmavolumen von durchschnittlich 4 % des Körpergewichts (SIEGENTHALER, 1973; VINK, 1959). Eine Fehlerquelle konnte die Dosierung des BSP nach Körpergewicht bei in Relation hierzu verändertem Plasmavolumen sein. Dieses konnte bei Lebererkrankungen schwanken (~~GOLL, 1960;~~ EBERHARD und GRAEFE, 1953; GOLL, 196o; INGELFINGER et al., 1948). Außerdem soll das Plasmavolumen außerhalb des Normbereichs liegen bei höherem Lebensalter und hochgradigem Übergewicht (DRENIGK, 1968; FRESTON und ENGLERT, 1967; SKAUNIC und NEROD, 1967; ZIEWE und HILL, 1955) und bei Dysproteinämie (BRAUN et al., 1953; DOST und GOETZE, 1956). Doch das veränderte Plasmavolumen nahm keinen Einfluß auf die Bewertung des Tests, wenn keine Konzentrationen aus der Verteilungsphase herangezogen wurden (HERKEN und STAPENHORST, 1955).

Ein Abstrom in den EZR und in Ascites fand nicht statt (DOST und GOETZE,1956; LINDNER, 1966), doch folgte in der I. Eliminationsphase die Verteilung im Plasma und RES (HERKEN und STAPENHORST, 1955; ZIMMER, 1955), so daß die Plasmawerte in dieser Phase stark schwankten. Die maximale Konzentration im Plasma war 2,5 bis 4 Min. nach Injektion erreicht (WENDLER, 1957). MENDENHALL und LEEVY (1961) errechneten initiale BSP-Konzentrationen von 8,2 bis 11 mg%, bei Leberkrankheiten von 6,5 bis 8,5 mg%. Die Miteinbeziehung von BSP-Konzentrationen vor diesem Zeitpunkt in eine Auswertung kann also fehlerhafte Ergebnisse bringen.

Die Verarbeitung des BSP in der Leber und die Ausscheidung über die Galle wurden aufgeklärt in Tierexperimenten (ANDREWS und Del RIO LAZANO, 1968; BARBER und RILEY, 1961; BEGON und BENCHOMOU, 1967; CANTAROW et al., 1943; GARAY et al., 1967; LIEBERMANN und CHILDS, 1967) und an Patienten durch gleichzeitige Gabe von BSP und von Substanzen, die verschiedene Funktionsmechanismen der Leber blockierten (GAMBINO et al.,1967; MENA et al., 1959; SPONDRI et al., 1967). Auch die Untersuchung der BSP-Metaboliten in Serum, Lymphe und Galle wurde durchgeführt (CHARBONNIER, 1967; WITTE et al., 1968). Die Kupffer' Sternzellen sollen das albumingebundene BSP aus dem Blut aufnehmen ("Akkumulation" nach TOULET, 1968) und es an die Hepatozyten übergeben. Diese lösten ~~das~~ die Eiweißbindung und koppelten das BSP zu 75 % an Glycin und Glutaminsäure (GRODSKY et al., 1959), weiter an Glutathion und Cystein (BERKOWITZ, 1962), zu ganz geringem Teil auch an die nierengängige Glucuronsäure. Dieser Vorgang der "Metabolisation" (TOULET, 1968) verbrauchte

DPN, UTP und ATP. Auch die Exkretion durch die Leberzelle war ein aktiver Vorgang (SPONDRI et al., 1967). Der Abtransport erfolgte über die Gallenwege.

Die BSP-Exkretion war also von der Leberdurchblutung und der Leberparenchymfunktion abhängig (RICHARDS et al., 1959; WERNZE, 1964) (die normale Leberdurchblutung beträgt 10 ml/min./kg (NEUMAYR et al., 1954)). Schwerwiegende Kreislaufstörungen können den Ausfall des BSP-Tests beeinflussen (BRADLEY et al., 1948; HÖFER und VETTER, 1958). Während der Zeit der Durchführung des BSP-Tests soll das Umhergehen der Probanden infolge Durchblutungsschwankungen signifikante Veränderungen des 45 min.-Wertes, doch nicht des 60 min.-Wertes herbeiführen (SÜDHOFF et al., 1963). Bei Serumbilirubinwerten, die größer als 2,2 mg% sind, war die Durchführung des BSP-Tests wenig sinnvoll, da Bilirubin und BSP in den Leberzellen auf gleiche Art verstoffwechselt werden und BSP in den Gallenwegen gestaut sein kann (BERKOWITZ, 1962; DITTRICH, 1955; METZLER et al., 1956; ZIEWE und HILL, 1955). Nach ODDONE et al. (1959) soll es möglich sein, die Diagnose "mechanischer Ikterus" zu stellen, wenn BSP länger als 24 Stunden nachweisbar bleibt. In der Praxis war von Bedeutung, daß die BSP-Retention erhöht sein konnte, wenn kurz vor dem Test eine Kontrastmitteluntersuchung der Galle stattfand (BERKOWITZ, 1962; LINDNER, 1966), wenn Sulfonamide, Tolbutamid (GLADTKE, 1969; LINDNER, 1966) oder Rifampicin (ACOCELLA et al., 1965; SMETS, 1968) eingenommen wurden oder wenn Pyrogene im Blut kreisten (GOLL, 196o; LINDNER, 1966; WENDLER, 1957).

Für den letzten flachen Kurventeil wurden als Störfaktoren folgende Vorgänge diskutiert:

a) Der enterohepatische Kreislauf soll eine Rolle spielen, wobei BSP-Metaboliten aus dem Darm resorbiert und der Leber neu angeboten würden. DOST und GOETZE (1956) sowie VOGT et al. (1960) bejahten, LINDNER (1966) und HERKEN und STAPENHORST (1955) verneinten die Theorie. Der enterohepatische Kreislauf soll einen leichten Kurvenanstieg zwischen 50 und 60 min. bedingen.

b) Der Sättigungseffekt soll von Bedeutung sein, d.h. die Sekretion in die Galle erfolgte langsamer als die BSP-Aufnahme in die Leberzelle (BARBER und RILEY, 1961; GOLL, 1960; LAVERS, 1945). Dazu fand aus dem RES ein Rückstrom des dort zum geringen Teil aufgenommenen BSP statt (MENA et al., 1959; ZIMMER, 1955). Der Sättigungseffekt gilt in neuerer Zeit als die zutreffendere Erklärung für den flachen Verlauf des letzten Kurventeils.

d) Auswertungsmethoden

Als Folge der komplexen pharmakokinetischen Vorgänge - Elimination in 3 Phasen, Verteilungsraum, Sättigungseffekt wurden verschiedene Abnahmezeiten und Auswertungsmethoden des BSP-Tests eingeführt. Man wollte damit möglichst die Störfaktoren ausschalten. Auch hinsichtlich der klinischen Brauchbarkeit wurden die Methoden unterschiedlich bewertet. Eine Zusammenstellung der in der Literatur diskutierten Methoden und der dabei gefundenen normalen und pathologischen Werte des BSP-Tests bringt Tabelle 1. Grundsätzlich erfolgt die Einteilung in direkte und in-

direkte Methoden. Bei den direkten Methoden werden die zu bestimmten Abnahmezeiten gemessenen Serumkonzentrationen von BSP selbst zur Beurteilung der Leberfunktion verwendet. Die Angaben erfolgen in mg% oder als Prozentwert der Retention in Bezug zu einer gemessenen oder angenommenen Anfangskonzentration.

Der 60 min.-Wert hat den Vorteil der einmaligen Blutentnahme. Er soll durch Änderung der Körperlage kaum beeinflußt werden, unterliege aber den Störungen des 3. Kurventeils. Normalwerte wurden zwischen 0,1 und 0,2 mg% angegeben. Die Zuverlässigkeit wurde von KESSEL und PEZOLD (1957) durch 1246 Einzeluntersuchungen und von BEYREDER und RETTENBACHER-DÄUBNER (1956) an 332 Fällen als erwiesen angesehen. Weiterhin wurde der 60 min.-Wert bevorzugt von BRAUN et al. (1953), KREUTZ (1966), KUHLMANN und RIEGEL (1963) und RICHTERICH (1965).

Sehr gebräuchlich ist der 45 min.-Wert. Meistens wurde die Konzentration als Prozentzahl des 3 min.-Wertes angegeben, wobei der Normbereich bis 5 % ging. Pathologische Absolutwerte lagen über 0,4 bis 0,8 mg%. Außer den in der Tabelle zitierten Autoren wurde diese Methode empfohlen von KONITZER (1959) und HANUSCH (1958). Von CASTENFORS und HULTMANN wurde eine Methode angegeben, bei der 20 mg BSP pro kg Körpergewicht injiziert wurden. Normal war hier eine Retention unter 2 % nach 2 Stunden (CASTENFORS und HULTMANN, 1962). Wegen der extrem hohen Dosierung konnte sich die Methode nicht einbürgern.

Der 30 min.-Wert wurde schon von ROSENTHAL und WHITE (1925) beurteilt. Er wurde empfohlen von mehreren Autoren (ZIMMER, 1955; PILLER, 1961; s.Tabelle 1). Der Normbereich für den Absolutwert lag bei 0,68 bis 1,2 mg%,

für den Relativwert in Bezug zum 3 min.-Wert bei 3 % ± 2 %, für den Relativwert in Bezug zur Ausgangsdosis bei 7 %.

Die indirekten Methoden der BSP-Testauswertung bestehen alle darin, daß aus dem exponentiell abfallenden Kurventeil von 5 bis 20 min. bestimmte Werte und Konstanten berechnet werden. Diese Angaben lassen sich alle durch mathematische Formeln ineinander überführen (BOURDON, 1964; CHIERSURA und CARAMELLO, 1956; DOST und REPGES, 1968; ZIMMER, 1955).

Die Halbwertzeit als Maß für die BSP-Exkretion wurde zum ersten Mal von MATEER et al. (1943) angegeben. Die Methode erlaubte die Dosierung des BSP in Standardmengen (ZIMMER, 1955). Ein Einfluß des schwankenden Plasmavolumens wurde dadurch ausgeschlossen. Bei Kindern erlaubte eine Mikromethode die Durchführung des BSP-HWZ-Tests mit geringeren Blutmengen (DIETEL, 1958; HOFMANN und OETTEL, 1954; VINK, 1959; VOGT et al., 1960). Der Normalbereich wurde zwischen 3,7 und 8,1 min. angegeben. Die HWZ benutzten auch KAEDING und BECKER (1961) sowie KRAUTWALD et al. (1959). GINDLER gab eine Methode an, mit der man mittels einer Gleittabelle die HWZ nach Angaben von Retentionswerten bestimmen kann (GINDLER, 1966). Doch konnte die HWZ wie die anderen auf den 2. Kurventeil bezogenen Werte nur eine Aussage über die entsprechende Eliminationsphase machen. Normale Halbwertzeiten konnten bei pathologischen Retentionswerten vorliegen (KONITZER, 1959). Ungenauigkeiten konnten sich aus den kurz aufeinanderfolgenden und exakt einzuhaltenden Entnahmezeiten ergeben (VINK, 1959).

Aus dem Winkel des linearen Abfalls wurden Eliminationskonstanten (EK) - Normalwerte zwischen 0,045 bis 0,082 - (DOST und GOETZE, 1956; LAVERS, 1945; VOGT et al., 1960; WERNZE, 1964; ZIMMER, 1955), prozentuale Eliminationsraten (PER) - Normalwerte zwischen 10 und 15 % - (MENDELOFF, 1949; TOULET, 1968; ZIMMER, 1955) und der BSP-Verlust pro Minute (R) - Normalwert 0,19 mg/min. - (MENDENHALL und LEEVY, 1961) berechnet. TOULET et al. (1968) arbeiteten komplizierte räumliche Diagramme aus, aus denen die Diagnose der Art der Lebererkrankung abgelesen werden kann, ebenso BEGON (1967). WILKINSON et al. (1968) bestimmten das Transportmaximum Tm.

Die nach der HWZ aufgeführten Methoden konnten sich nicht durchsetzen. Die notwendigen Tabellen bargen Fehlerquellen und waren schwer zu handhaben. Aus dem gleichen Grunde wurde der Zweifarbstofftest nach ZIMMER in der Praxis nicht eingesetzt, obwohl die Fehlerquelle Plasmavolumen durch Bestimmung mit Trypanrot ausgeschaltet wurde (GOLL, 1960; LINDNER, 1966; ZERBST, 1959; ZIMMER, 1955, 1956).

Bei der Berechnung der BSP-Clearance geht das Plasmavolumen mit in die Berechnung ein, weswegen zuverlässige Aussagen über Funktionsstörungen nicht möglich sein sollen (BEGON, 1967; NEUMAYR et al., 1954; PILLER und SCHMIDT, 1962). Die normale Plasmaklärung von BSP wurde mit 5 bis 5,25 ml pro min. und kg angegeben.

Alle weiteren experimentell ausgearbeiteten Methoden der Testung der Leberfunktion mit BSP wurden nicht weiter aufgegriffen, so der Wofaverdin-BSP-Test (REINELT, 1967), der Indocyaningrüntest (BRÜHL, 1969), die Bestimmung der renalen Ausscheidung (PLÖTNER et al., 1958;

ROSENAU et al., 1959; TOULET, 1968) und die Bestimmung in der Duodenalgalle (WERNZE, 1964; ZONDA, 196o). Letztere Methode kann jedoch bei der besonderen Indikation der Differentialdiagnose von Ikterus berechtigt sein (LINDNER, 1966).

e) Bedeutung des BSP-Tests

Unabhängig von den jeweils benutzten Untersuchungsmethoden bestätigten die Autoren die Bedeutung des BSP-Testes (BERKOWITZ, 1962; KUNTZ, 1972; LEMCKE, 1967; WERNZE, 1964; WIERUM, 1969), auch bei Säuglingen und Kindern (DOST und GOETZE, 1956; VOGT et al., 196o). Nur EBERHARD und GRAEFE (1953) bezweifelten, daß aus dem BSP-Abfall im Plasma ein Rückschluß auf die exkretorische Leberfunktion gezogen werden kann. Sie wurden durch HERKEN und STAPENHORST (1955) experimentell widerlegt. Vergleiche des BSP-Testes mit Leberbiopsiebefunden bewiesen die hohe Treffsicherheit (Übereinstimmung mit der histologischen Diagnose in 80 bis 100 %) ~~(KUHLMANN und~~ (BARGON und HOCHMILLER, 1966; KUHLMANN und RIEGEL, 1963; LINDNER, 1966). Bei der Diagnose einer Lebererkrankung aufgrund anderer Laborwerte ergaben sich pathologische BSP-Werte in 119 von 122 Fällen (SPIESS und TRAUER, 1956), in 141 von 141 Fällen (ZIEWE und HILL, 1955), in 150 von 150 Fällen (BRAUN et al., 1953). Die letzteren Autoren hielten den BSP-Test für so treffsicher, daß Laparaskopie und Biopsie überflüssig wären. Ein pathologischer Ausfall des Testes war zu erwarten, wenn mindestens 1/5 des Leberparenchyms ausgefallen waren (DITTRICH, 1955). Die dann erhöhte BSP-Retention zeigte nur den Grad der Schädigung an. Eine qualitative Aussage machte sie primär

nicht (KALK, 1955; KUHLMANN und RIEGEL, 1963; ZIMMER, 1957). Ein Rückschluß auf die Art der Veränderung kann aber empirisch insoweit gezogen werden, als Lebercirrhosen hochgradige Schädigungen und damit hochpathologische BSP-Werte erbringen, andere Lebererkrankungen geringere Veränderungen zeigen (s. Tab. 1).

Der BSP-Test wurde durchgeführt bei allen Leberfunktionseinschränkungen zur Diagnose, Therapiekontrolle und Prognose der Erkrankung. Die Verlaufskontrolle war besonders wichtig bei chronischen Hepatitiden. Eine Ausnahme bildeten der funktionelle und der mechanische Ikterus (BRAUN et al., 1953; GOLL, 196o; KUHLMANN und RIEGEL, 1953; KUNTZ, 1972; LINDNER, 1966; TOULET, 1968; WERNZE, 1964). Die Aufdeckung latenter Hepatopathien und diagnostisch schwieriger Fälle wurde möglich (KESSEL und PEZOLD, 1957; KLÜTZ und WILDHIRT, 1954; KUNTZ, 1972). KALK erhielt bei 592 Fällen den ersten Hinweis durch den BSP-Test (KALK, 1955). Bei Alkoholschädigung und Fettleber galt die BSP-Untersuchung als die einzig mögliche Methode (GOLL, 196o; ~~KUNTZ, 1972;~~ KUHLMANN und RIEGEL, 1963; KUNTZ, 1972; POPPER, 1961; WILKINSON et al., 1964). Die Einfachheit der Durchführung, die geringe Belastung des Patienten und die klinische Brauchbarkeit testeten ZIMMER an 1400, UTHGENANNT et al. an 194 und TOULET an 2000 Testpersonen (TOULET, 1968; UTHGENANNT et al., 1967; ZIMMER, 1955).

f) <u>Bedeutung der einzelnen Methoden</u>

Ein Teil der Autoren bevorzugte direkte Methoden (KREUTZ, 1966; TEPE, 1955), ein anderer Teil indirekte Methoden (BIRKENHÄGER, 1956; GOLL, 196o; KRAUTWALD et al.,

1959; MENDENHALL und LEEVY, 1961; NEUMAYR, 1969; NICKLING, 1952; TOULET, 1968; ZIMMER, 1956). Die Verfechter beider Verfahren verwiesen auf Praktikabilität, Signifikanz und theoretische Grundlagen als Auswahlkritierien für den gerade benutzten Parameter.

Fünf Autoren werteten den BSP-Test nach verschiedenen Methoden am gleichen Patienten aus (s. Tabelle 2). HANUSCH benutzte den Retentionswert nach 45 min. und die HWZ. Bei 10 Lebergesunden und 13 Leberkranken stimmten beide Methoden gut in ihrer Empfindlichkeit überein (HANUSCH, 1958). An 83 Patienten untersuchte KONITZER den 60 min.-Wert, den 45 min.-Wert und die HWZ. Direkte und indirekte Methoden waren nach ihm nicht zu vergleichen, da sie unterschiedliche Eliminationsphasen beträfen. Direkte Methoden waren signifikant, indirekte Methoden weniger aussagefähig (KONITZER, 1959). Zum gleichen Ergebnis kam PILLER an 24 Patienten. Der 30 min.-Wert zeigte sich der Clearance überlegen. Indirekte und direkte Methoden korrelierten gut (PILLER, 1961). ZIMMER verglich bei der Einführung seines Zweifarbstofftests diesen mit dem 30 min.-Wert und dem 45 min.-Wert an 43 Normalpersonen und 30 Leberkranken. Die indirekte Methode brachte bessere Ergebnisse (ZIMMER, 1955, 1956). ZERBST benutzte den 60 min.-Wert und den Zweifarbstofftest an 100 Patienten. Er erhielt mit der indirekten Methode eine engere Beziehung zu bestehenden Leberschäden als mit dem Retentionswert. Zwischen beiden Methoden bestand keine Konkordanz. Die Ursache sah der Autor in Dosierungsungenauigkeiten (ZERBST, 1959).

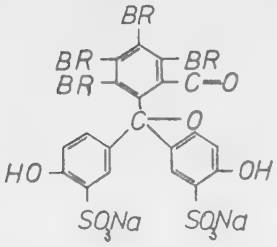
In der Literatur ist bisher noch keine Entscheidung über die Wertigkeit der einzelnen Auswertungsmethoden des

BSP-Testes, ihre Beziehung zu den Veränderungen der Leberfunktion und ihre Korrelation untereinander gefallen. Weiterhin besteht Unklarheit über die am meisten aussagekräftige und brauchbare Ausführung. Unabhängig davon ist der Test in seiner Aufgabe zur Überprüfung der Leberfunktion immer noch anerkannt. Die Bestimmung von LAP (Leucinaminopeptidase) und GGTP (Gamma-Glutamyltranspeptidase) konnten ihn noch nicht ersetzen (KUNTZ, 1972).

C) MATERIAL UND METHODIK

a) Material

Wir benutzten Bromthalein (Phenoltetrabromphthalein-Natrium-Sulfonat, BSP) der Firma E. Merck, Darmstadt, in Ampullen zu 500 mg.



Chemie: MG 838,06, farblos im neutralen und sauren Bereich, rotviolett im alkalischen, maximale Farbtiefe bei pH 10,6. Auf dem Farbumschlag in rotviolett mit Extinctionsmaximum bei 580 mμ beruht die leicht mögliche Konzentrationsmessung im Serum mit dem Photometer.

Es wurden 65 Personen im Alter von 20 bis 85 Jahren mit einem Durchschnittsalter von 47 Jahren untersucht. Davon waren 22 Frauen und 43 Männer (s.Tab. 3a). Folgende Indikationen zur Überprüfung der Exkretionsleistung der Leber lagen vor:

1.) 27 Untersuchungen bei Personen, deren Vorgeschichte und klinisches Bild keinen Hinweis auf eine Lebererkrankung gaben. In der Mehrzahl handelte es sich um jugendliche Medizinalpersonen.

2.) 22 Untersuchungen im Rahmen der Leberdiagnostik bei Verdacht auf Lebererkrankung, der aus Anamnese (Alkoholabusus, Fettsucht, Cholelithiasis), Beschwerdebild (unklare Oberbauchbeschwerden) und klinischem Befund (Lebervergrößerung, Druchschmerz in der Lebergegend) geäußert wurde.

3.) 12 Kontrolluntersuchungen bei bekanntem Leberleiden.

Dabei wurde der BSP-Test bei 3 Patienten zum wiederholten Mal durchgeführt (bei einer 65jährigen Patientin mit Cirrhose zum 4. Mal in 4- bis 6monatigen Abständen, bei einem 44jährigen Patienten mit Fettleber zum 3. Mal in 4jährigen Abständen, bei einem 58jährigen Patienten mit Cirrhose zum 2.Mal nach einem Jahr).

Zwischenfälle wurden dabei nicht beobachtet.

4.) 4 Untersuchungen bei Patienten mit bekanntem Carcinom, um eine Beeinträchtigung der Leberfunktion durch Metastasen zu diagnostizieren.

Zusätzlich erfolgten 7 Untersuchungen bei Hämodialysepatienten. Bei ihnen war nach übrigen Leberbefunden und bei negativem Australia-Antigen noch keine Hepatitis abgelaufen. Es sollte mit dem BSP-Test festgestellt werden, ob schon vor Auftreten anderer Symptome eine Schädigung der Leberfunktion vorlag und ob Besonderheiten in der Ausscheidung von BSP bestanden.

Wir befragten die Testpersonen wiederholt nach bekannten allergischen Reaktionen auf Medikamente. Bei vorliegender allergischer Disposition verzichteten wir auf den Test. Vortests machten wir nicht, da sie zur Vorhersage eines Zwischenfalles ungeeignet sind. Bei vorher bekannter aktiver Hepatitis führten wir den Test entsprechend den von der Herstellerfirma angegebenen Kontraindikationen nicht durch.

Eine Erhöhung des Serumbilirubinwertes über 1,0 mg% war bei 6 Patienten (5 Fälle von Cirrhose und 1 Fall von posthepatitischer Hyperbilirubinämie) bekannt. Während des Ablaufs der Leberdiagnostik wurden angestiegene Werte in 6 Fällen gemessen (4mal bei Fettleber, 1mal bei chro-

nischer Hepatopathie, 1mal bei Metastasenleber). Der höchste Bilirubinwert lag bei 2,7 mg%, alle anderen erhöhten Werte lagen zwischen 1 und 2 mg%. Nach Differenzierung fanden sich die Werte für freies (indirektes) Bilirubin - außer bei der Hyperbilirubinämie - über denen für gebundenes (direktes) Bilirubin, also in der normalen Relation. In keinem Falle bestand ein mechanischer Ikterus.

Nach Abschluß der Leberdiagnostik konnten 27 Personen als gesund und 38 Personen als krank angesehen werden (s.Tab.4).

Als Kriterien wurden herangezogen:

a) Anamnese, Beschwerdebild und klinischer Befund,

b) Laboruntersuchungen; sie erfolgten alle in den Laboratorien der I. Medizinischen Klinik nach den dort standardisierten Testverfahren: Alkalische Phosphatase AP (Normbereich bis 50 mU/ml), Serumglutamatoxalacetat-Transaminase SGOT (Normbereich bis 12 mU/ml), Serumglutamatpyruvat-Transaminase SGPT (Normbereich bis 12 mU/ml), Serumbilirubin (Normbereich bis 1,0 mg%), Gesamteiweiß (Normbereich zwischen 7 und 8 g%), hiervon besonders der Relativanteil der Gamma-Globuline (Normbereich bis 20 %), Thromboplastinzeit nach Quick (Normbereich zwischen 95 und 100 %).

c) Leberbiopsie (3o Fälle), Laparaskopie (6 Fälle) und Autopsie (4 Fälle).

Die in neuerer Zeit als wertvoll erachtete Funktionsprüfung der Leber durch Aktivitätsbestimmung von Leucin-Aminopeptidase (LAP) und Gamma-Glutamyl-Transpeptidase (GGTP) wurde zur Zeit der Bromthaleinuntersuchung in den Labors noch nicht routinemäßig durchgeführt.

Als lebergesund galten die Patienten, bei denen der kli-

nische Befund negativ war und die Laboruntersuchungen im Normbereich lagen. Bei 2 Patientinnen, die eine Hepatitis durchgemacht hatten, ergab die histologische Untersuchung von Leberpunktionszylindern keine Veränderung. Gering erhöhte Fermentwerte (SGOT 28 mU/ml, SGPT 15 mU/ml) hatte ein Patient, der Antiepileptika einnahm. Eine Patientin hatte eine posthepatitische Hyperbilirubinämie von 2,0 mg%.

Die Feststellung "leberkrank" wurde getroffen, wenn positive Befunde aus Biopsie, Laparaskopie und Autopsie eingingen. Das war der Fall bei 34 von 38 Patienten, differenziert in 18 Patienten mit Fettleber, 8 Patienten mit Lebercirrhose, je einem Patienten mit cholostatischer Hepatose, aktiver reaktiver Hepatitis bei Fettleber, und im Zustand nach Hepatitis, 4 Patienten mit Metastasenleber (3 Bronchial-Tumore, 1 Pankreastumor) und in 3 Patienten mit chronischer Hepatopathie (chronische Cholelithiasis und Cholangitis, Diabetes mellitus, Stauungsleber bei Mitralinsuffizienz).
Die restlichen 4 Diagnosen beruhten allein auf dem klinischen Befund und den Laborergebnissen, waren aber nach herkömmlicher Auffassung eindeutig.

b) Methodik

Die Testpersonen mußten zum Zeitpunkt der Untersuchung nüchtern sein, da eine Beeinflussung der photometrischen Messung durch lipämisches Serum zu befürchten war. Die Durchblutungsverhältnisse in der Leber wurden dadurch weitgehend konstant gehalten, daß wir das Blut am liegenden Patienten entnahmen. Um anaphylaktischen Reaktionen begegnen zu können, hatten wir Corticosteroide in Form mehrerer Ampullen Solu-Decortin-H 250 mg und

Macrodex zur Infusion vorbereitet. Zunächst wurde eine intravenöse Dauerkanüle (Braunülen der Stärke 1,0 bzw. 0,5) an einem Unterarm gelegt. So bestand die Möglichkeit, bei allergischen Reaktionen auf das BSP sofort eingreifen zu können. Aus der Braunüle wurde Leerblut entnommen. Am anderen Unterarm injizierten wir streng intravenös das körperwarme Bromthalein in der Dosierung von 5 mg pro kg Körpergewicht, die kleinste Dosis 235 mg, die größte Dosis 490 mg.

Als erwähnenswerte Nebenwirkung des BSP beobachteten wir in einem Fall eines 58jährigen Patienten einen Zwischenfall in Form einer vasovagalen Synkope mit Schwindelgefühl, Schweißausbruch, Blutdruckabfall und Pulsfrequenzanstieg. Innerhalb 5 Minuten verschwanden die Symptome, ohne daß therapeutisches Eingreifen erforderlich wurde.

Nach der Stoppuhr erfolgten die Blutentnahmen aus der Dauerkanüle nach 3, 6, 9, 12, 15, 20, 30, 40, 45, 50, 55 und 60 Minuten:
Die Konzentrationsbestimmungen erfolgten nach den Angaben der Herstellerfirma (Merck).

Die Auswertung der erhaltenen Serumkonzentrationswerte für BSP bei jedem Patienten erfolgte nach direkten und indirekten Methoden, entsprechend der Fragestellung unserer Arbeit.

a) Direkte Methoden

1.) Angabe des 60 min.-Wertes in mg/100 ml,

2.) Angabe des 45 min.-Wertes in mg/100 ml,

3.) Angabe des 45 min.-Wertes in Prozent des 3 min.-Wertes,

4.) Angabe des 30 min.-Wertes in mg/100 ml,

b) Indirekte Methoden

1.) Angabe der Halbwertzeit in Minuten,

2.) Angabe der Totalclearance, korrigiert auf 1,73 m^2 Körperoberfläche, in ml/min.

Die Halbwertzeit und die Totalclearance erhielten wir aus einem Computerprogramm, entsprechend den pharmakokinetischen Gesetzen von DOST. Ebenfalls mit einem Programm ermittelten wir die Mittelwerte und Standardabweichungen. Um die Beziehungen der angewandten Methoden untereinander zu erfassen, kam die Aufstellung einer Korrelationsmatrix zur Anwendung. Die Ausrechnungen erfolgten im Institut für Klinische Statistik und Dokumentation der Universität Mainz*.

---

* Frau Diplommathematikerin Doris Müller sei an dieser Stelle für ihre Bemühungen herzlich gedankt.

H) ERGEBNISSE

Bei der Beschreibung unserer Ergebnisse nahmen wir Bezug auf Tabelle 3 b (Ergebnisse des BSP-Tests bei 72 Testpersonen), Tabelle 5 (Streubereiche, Mittelwerte und Standardabweichungen), Tabelle 6 und 7 (Klassifizierung nach Mittelwerten plus doppelter Standardabweichung der Gesunden), Tabelle 8 und 9 (Klassifizierung nach Streubereichen), Tabelle 10 und 11 (Klassifizierung nach Normwerten in der Literatur) sowie auf die Abbildungen 1(Mittelwerte und Standardabweichungen) und 2 (Streubereiche).

a) 60 min.-Wert

Gemessen an dieser Methode ergeben sich für unsere lebergesunden Normalpersonen Bromthaleinkonzentrationen zwischen 0,072 und 0,3 mg% mit einem Mittelwert von 0,166 mg%, einer Standardabweichung des Einzelwertes von ± 0,063 mg% und einer Standardabweichung des Mittelwertes von ± 0,012 mg%. Für Leberkranke lauten die entsprechenden Werte: 0,25 bis 2,9 mg%, 0,983 ± 0,726 mg% und ± 0,119 mg%.

Benutzt man die Summe aus Mittelwert und doppelter Standardabweichung als obere Normgrenze, so finden sich keine Normalpersonen im pathologischen Bereich, 2 Leberkranke jedoch fallen in den "gesunden" Bereich (3 % Fehlbeurteilungen). Beim Vergleich der Streubereiche liegen 5 Personen (8 %) in der "falschen" Zone.

Ziehen wir nun den Wert zu Rate, der in der Literatur als obere Normgrenze angegeben wird, nämlich 0,2 mg% (SÜDHOFF et al., 1963; FÜHR, 1969; Angaben der Herstellerfirma), so würden 6 Lebergesunde als "kranke" zu bezeichnen sein. Somit wären bei Anerkennung von 0,2 mg% als

maßgeblicher Grenze 9 % der Testpersonen falsch klassifiziert worden.

b) 45 min.-Wert

Die 27 Normalpersonen weisen BSP-Konzentrationen nach 45 Minuten zwischen 0,14 und 0,44 mg% auf. Der Mittelwert liegt bei 0,276 ± 0,089 mg%, die Standardabweichung des Mittelwertes bei 0,017 mg%. Die Werte der 38 Leberkranken liegen wie beim 60 min.-Wert deutlich entfernt von denen der Gesunden, nämlich zwischen 0,155 und 3,62 mg%. Der Mittelwert beträgt 1,365 ± 0,917 mg% (Standardabweichung des Mittelwerts 0,149 mg%).

So sind - bezugnehmend auf unsere Ergebnisse - 1 Gesunder und 3 Kranke (zusammen 6 % des Gesamtkollektivs) falsch beurteilt worden, nimmt man den Mittelwert plus doppelte Standardabweichung als obere Normgrenze. Vergleichen wir die Streubereiche, so sind es 25 Gesunde und 3 Kranke, also 43 % aller untersuchten Personen, die unrichtig eingeordnet würden.

In der Literatur werden die Grenzen der Norm bei 0,4 mg% (BRAUN et al., 1953) und bei 0,5 mg% (ZIMMER, 1955) festgelegt. Berücksichtigen wir den ersten Wert als Maßstab der Beurteilung, würden 3 Lebergesunde als "krank" und 1 Leberkranker als "gesund" qualifiziert (6 % des Gesamtkollektivs). Über dem zweiten Wert liegt kein Gesunder, darunter 1 Kranker, was einer Fehlbeurteilung von 1,5 % entspricht.

c) 45 min.-Wert in Prozent des 3 min.-Werts

Sehr gebräuchlich ist die Angabe des 45 min.-Werts in Prozent des 3 min.-Werts. Als mittleren Wert unserer

lebergesunden Testpersonen errechneten wir 3,483 ± 1,334 %, als Standardabweichung des Mittelwerts 0,256 %.
Das Kollektiv der Leberkranken liegt im Mittel bei 16,753 ± 15,157 % (Standardabweichung des Mittelwerts 2,459 %).
Erkennt man den Mittelwert plus doppelter Standardabweichung als Grenze der Norm an, so erfolgte eine falsche Qualifizierung in 11 %. Als "krank" galt kein Gesunder, als "gesund" galten aber 7 Kranke. Beim Vergleich der Streubereiche ergab sich in 49 % eine Bezeichnung, die nicht mit den übrigen diagnostischen Maßnahmen übereinstimmte.

6 Autoren vertraten den Wert von 5 % als obere Normgrenze (s. Tab. 10). Der Hersteller der Testsubstanz BSP übernahm diese Angabe. Geht man von 5 %, dem am häufigsten genannten Wert, aus, so werden bei uns 3 Normalpersonen als "krank" und 2 kranke Personen als "gesund" qualifiziert. Das sind insgesamt 8 % falscher Einordnung. Es wurden aber noch andere Werte genannt, so z.B. 6,6 % (MATEER et al., 1947; ZIEWE und HILL, 1955), 7 % (LINDNER, 1966) und 8 % (HERKEN und STAPENHORST, 1955). Dienen diese Werte als Beurteilungsmaßstab, so werden fallende Zahlen von Gesunden und steigende Zahlen von Kranken falsch eingeordnet (Einzelheiten s. Tab. 11).

d) <u>30 min.-Wert</u>

30 Minuten nach der Injektion des BSP maßen wir Serumkonzentrationen bei Lebergesunden von 0,3 bis 0,99 mg%, bei Leberkranken von 0,34 bis 4,9 mg%. Wir errechneten Mittelwerte von 0,556 ± 0,175 mg%, bzw. 1,874 ± 1,049 mg%. Die Standardabweichungen der Mittelwerte be-

trugen 0,034 und 0,170 mg%.
Soll die Summe aus Mittelwert und doppelter Standardabweichung wieder als obere Grenze des Normbereichs gelten, so liegen 2 Gesunde im pathologischen und 6 Kranke im normalen Bereich, somit sind 12 % der untersuchten Personen unrichtig beurteilt. Im Überlappungsbereich der als gesund und krank diagnostizierten Patienten finden sich 31 Werte (48 %).

Auch in der Literatur wird der 30 min.-Wert als mögliche Beurteilungsgrundlage angesehen. ZIMMER (1955) fand 0,68 mg% als obere Normgrenze. Darauf bezogen würden 5 normale Personen und 3 Kranke eine Fehldiagnose erhalten. Das ergäbe eine prozentuale falsche Qualifizierung von 12 %.

e) Halbwertzeit

Die lebergesunden Personen eliminieren die Hälfte des injizierten Bromthaleins in 3,501 bis 9,97 Minuten. Der Mittelwert der Halbwertzeit ist bei ihnen 5,949 ± 1,281 min., die Standardabweichung des Mittelwerts 0,246 min.. Basierend auf dem Mittelwert und doppelter Standardabweichung als oberer Normgrenze wären 1 Lebergesunder als "krank" und 19 Leberkranke als "gesund" anzusehen (Fehleinordnungen von 30 %). Die Zahlenwerte des kranken Kollektivs können aus Tabelle 5 entnommen werden. 54 Patienten (83 % der Gesamtanzahl) sind bei Betrachtung der Streubereiche nicht sicher einzuordnen.

Die Literaturangaben über die obere Grenze der HWZ belaufen sich auf 5 Minuten, 6 oder 8 Minuten (s. Tab. 10). Verglichen damit müßten wir 20, 14 oder 1 unserer gesunden Personen als "krank" und 2,4 oder 18 unserer

kranken Personen als "gesund" qualifizieren.

f) Totalclearance

Die Totalclearance bei den 27 Personen ohne Lebererkrankung betrug 240,4 bis 457,0 ml/min.. Die Mittelwertberechnung ergab 334,559 ± 61,754 ml/min., die Berechnung der Standardabweichung des Mittelwerts 11,884 ml/min.. Bei Leberfunktionsstörung nimmt die Clearance ab, durchschnittlich auf 238,905 ± 80,789 ml/min., wobei die Einzelwerte zwischen 81,3 und 432,0 ml/min. liegen.

Hier finden sich keine Normalpersonen über der Grenze "Mittelwert plus Standardabweichung", dagegen 23 der 38 Kranken darunter. Die Zone, in der sich die Streubereiche "gesund" und "krank" überschneiden, enthält 42 (64,5) der Ergebnisse.

Ein Vergleich mit Normwerten aus der Literatur entfällt, da die von uns benutzte Totalclearance auf die Körperoberfläche korrigiert wurde. Die bisher angegebenen Clearancedaten wurden durch andere Berechnungsverfahren gewonnen.

g) Eliminationskurven

Die Betrachtung der Eliminationskurve (s.Abb. 3) bestätigt das beschriebene pharmakokinetische Verhalten des BSP im Organismus. Die exponentiell abfallende II. Eliminationsphase und die flach auslaufende III. Phase sind dargestellt. Im doppelt logarithmischen System wird auch der letzte Kurventeil als kontinuierlich abfallend aufgedeckt. Die durchschnittlichen Kurven von lebergesunden und leberkranken Personen sind vergleichbar, außer daß bei leberfunktionsgestörten Patienten die Ausscheidung langsamer erfolgt.

h) Korrelationen

Der 60 min.-Wert in mg% korrelierte mit dem 45 min.-Wert in mg%, dem 45 min.-Wert in Prozent des 3 min.-Werts und dem 30 min.-Wert in mg% am engsten in linearer Korrelation. Die Korrelationskoeffizienten betrugen 0,9628, 0,9535 und 0,9339. Bei der Korrelation des 60 min.-Werts mit der Halbwertzeit wurde der größte Koeffizient erreicht, wenn die Halbwertzeit einer logarithmischen Transformation unterworfen wurde (r = 0,78407. Der höchste Korrelationskoeffizient bei der Korrelation des 60 min.-Werts zur Totalclearance zeigte sich jedoch, wenn wir beide Werte logarithmisch transformierten (r = -0,6971). Die Koeffizienten sind in Tabelle 12 zusammengestellt.

i) Ergebnisse bei niereninsuffizienten Patienten

An 7 niereninsuffizienten Patienten führten wir den Bromthaleintest im Anschluß an eine jeweils 12stündige Hämodialyse durch. Sie hatten bei den 6 Auswertungsmethoden in weiten Bereichen schwankende Werte: 0,0072 bis 0,495 mg% beim 60 min.-Wert, 0,036 bis 0,615 mg% beim 45 min.-Wert, 0,76 bis 10,0 % beim 45 min.-Wert in Prozent des 3 min.-Werts, 0,048 bis 0,626 mg% beim 30 min.-Wert, 3,245 bis 6,499 min. bei der HWZ und 439,0 bis 982,3 ml/min. bei der Totalclearance (s. Tab. 5).
Die durchschnittliche Eliminationskurve hatte den den allgemeinen pharmakokinetischen Gesetzen folgenden oben dargestellten Verlauf.

E) DISKUSSION DER ERGEBNISSE

Der Hepatologe hat beim heutigen Stand seiner Fachrichtung eine Reihe von diagnostischen Verfahren zur Verfügung, die es erlauben, die Diagnose einer Lebererkrankung sicher zu stellen. Es sei nur auf die Vielzahl von Fermentuntersuchungen und vor allem auf die - risiko- und schmerzarme - Leberbiopsie hingewiesen. Selbstverständlich wird nicht auf Grund des Bromthaleintestes allein geurteilt. Dennoch bleibt diese Untersuchungsmethode wichtig, weil sie eine Möglichkeit bietet, mit relativ geringem Aufwand die Leberfunktion zu testen. Funktionseinschränkungen brauchen nicht unbedingt mit dem Grad der histologischen Veränderungen übereinzustimmen. Es erschien daher von Interesse, die optimale Methode der Auswertung zu finden. Dabei wird man auf der Forderung beharren müssen, daß diejenige Funktionsprobe als die beste anzusehen ist, die ein Minimum ~~als~~ an falsch positiven und falsch negativen Resultaten liefert.

Bei theoretischer Betrachtung der Problematik und unter Zuhilfenahme der zahlreichen in der Literatur publizierten Bromthaleinkonzentrationsverläufe im Plasma wird man davon ausgehen können, daß durch die Einführung von Methoden, die besseren pharmakokinetischen Überlegungen folgen, eine Optimierung der Aussagekraft des BSP-Tests zu erreichen wäre. So sollten die Beurteilung der Halbwertzeit oder die Berechnung der Totalclearance sicherere Ergebnisse bringen.

Unsere Untersuchung zeigt jedoch überraschenderweise, daß dies nicht der Fall ist. Dabei ist es im Letzten gleichgültig, ob wir uns auf die von uns selbst gefundenen Mittelwerte plus doppelter Standardabweichung als oberen

Normgrenzen, auf die Streubereiche unserer Ergebnisse oder auf die in der Literatur genannten Grenzwerte beziehen.

Die einfache Angabe des 60 min.-Wertes in absoluten Zahlen (mg/100 ml) erscheint als die einfachste und zugleich sicherste Methode, benutzt man den oberen Grenzwert von 0,292 mg%. Als einfach muß sie insofern bezeichnet werden, als außer der Leerblutentnahme lediglich eine weitere Blutentnahme notwendig ist und diese nach einer leicht zu merkenden Zeitspanne - einer Stunde - erfolgt. Die Konzentrationsmessung beruht auf einer einzigen Serumbestimmung, was die Fehlerquellen gering hält. Der Patient ist wenig belästigt, da er im Untersuchungszeitraum umhergehen kann. Das Ergebnis wird von Durchblutungsschwankungen in der Leber nicht beeinträchtigt (SÜDHOFF et al., 1963). Der Prozentsatz der Fehleinordnungen beim 60 min.-Wert betrug nur 3 %. Allerdings muß nach unseren Ergebnissen festgehalten werden, daß der bisher verwandte obere Grenzwert von 0,2 mg% als zu niedrig gelten muß, da dann zu viele Lebergesunde als "krank" klassifiziert werden - 6 von 27 -. Im Gegensatz dazu erfolgte keine Fehleinordnung bei Verwendung der Normgrenze: "Mittelwert plus doppelte Standardabweichung" unserer lebergesunden Testpersonen.

Der 45-min.-Wert, angegeben in mg/100 ml, erscheint zur Beurteilung kaum weniger geeignet. Die Entscheidung für 0,4 mg% (BRAUN et al., 1953; ZIMMER, 1955) oder 0,5 mg% (KUHLMANN und RIEGEL, 1963) als obere Normgrenze muß nach unseren Ergebnissen so getroffen werden, daß der höhere Wert als günstiger anzusehen ist: Nach ihm wurde nur eine Testperson falsch eingestuft (Fehlbeurteilung von 1,5 %). Man wird die 45 min.-Konzentration als Absolutangabe viel-

leicht deshalb nicht ohne weiteres empfehlen, weil sie bisher nur von wenigen Untersuchern aufgegriffen wurde; der 60 min.-Wert kann als wesentlich verbreiteter gelten. In jedem Fall ist die Angabe des 45 min.-Werts einfacher als die des 45 min.-Werts in Prozent des 3 min.-Werts (2 statt 3 Blutentnahmen, 1 statt 2 Messungen im Labor, kein zusätzlicher Rechengang). Dazu kommen pharmakokinetische Betrachtungen des Untersuchungsganges. Man müßte vermuten, daß der 45 min.-Wert in Prozent des 3 min.-Werts die am geringsten zu qualifizierende Auswertungsmethode sein dürfte. Diese Vermutung stützt sich darauf, daß kleine Zeitfehler bei der Abnahme zu großen Konzentrationsunterschieden führen müssen. Der Konzentrationsabfall in den ersten Minuten erfolgt - wie beschrieben - sehr rasch. Darüber hinaus ist es in der Praxis ja kaum möglich, genau zum Zeitpunkt "3 Minuten" die nötige Blutmenge zu entnehmen. Umsomehr muß es erstaunen, daß mit dieser so anfälligen Methode eine vergleichsweise geringe Zahl an falschen Einordnungen zustande kam. Dennoch ist die Quote von 11 % falscher Klassifizierung bei Verwendung unserer oberen Normgrenze und von 8 % bei Annahme des Literaturwertes von 5 % deutlich höher als die Quoten bei den Absolutwerten (6 bzw. 1,5 %).

Weiter ist jedoch zu betonen, daß Prozentangaben aus der Literatur von mehr als 5 als zu hoch gelten müssen, da dann eine steigende Zahl von Leberkranken als "gesund" beurteilt wird. Obwohl der 45 min.-Wert als Prozent des 3 min.-Werts unter Benutzung der 5 %-Grenze bei unseren Testen nicht schlecht abschneidet, sollte er nicht angewandt werden. Es ist hier eine weitere Venenpunktion und eine weitere Konzentrationsbestimmung erforderlich, zudem

ein weiterer Rechengang, ohne daß das Ergebnis verbessert würde. Will man den Untersuchungszeitraum abkürzen, sollte man besser den 45 min.-Wert in mg/100 ml benutzen.

Auch den 30 min.-Wert in mg% könnte man in dieser Absicht anwenden. Er erbringt noch vertretbar sichere Ergebnisse (je 12 % Fehlqualifizierung beim Mittelwert plus doppelter Standardabweichung und bei 0,68 mg% in der Literatur als oberer Normgrenze). Doch auch der 30 min.-Wert ist wenig üblich und deshalb dem 60 min.-Wert nachzuordnen.

Als enttäuschend ist das Ergebnis der Halbwertzeitbestimmung anzusehen. Sowohl bei Verwendung der eigenen als auch der bisher in der Literatur aufgeführten oberen Normgrenzen kommt es zu einer erheblichen Zahl von falsch negativen und falsch positiven Befunden. Daraus kann mit einiger Vorsicht geschlossen werden, daß offenbar in der Phase des logarithmischen Abfalls des Bromthaleinspiegels die eigentliche Aufnahme- und Verarbeitungsfunktion der Leber noch nicht differenziert erfaßt wird. Die Elimination hängt hier überwiegend von der Plasmakonzentration des BSP ab. Diskrete Funktionseinschränkungen scheinen sich erst in der III. Eliminationsphase bemerkbar zu machen und können danach nur mit Auswertungsmethoden aufgedeckt werden, die sich auf diese letzte Phase beziehen. Die Halbwertzeit kann somit als Parameter nicht verwandt werden. Es muß hinzugefügt werden, daß sie auch schwieriger zu bestimmen ist, da sie auf mehreren Blutentnahmen und Konzentrationsmessungen beruht. Fehler bei den Entnahmen, die zeitlich äußerst genau erfolgen müssen, sind kaum zu vermeiden. Weiterhin ist zur Ermittlung der HWZ die Anwendung der Methode von GAUSS und NEWTON zur Berechnung der kleinsten Fehlerquadrate

notwendig, was einen zusätzlichen, Fehlerquellen bietenden Aufwand darstellt.

Da gezeigt werden konnte, daß die Halbwertzeit als Parameter zur Auswertung des Bromthaleintests keinen Fortschritt bringt, ergibt sich nahezu zwangsläufig, daß die Totalclearance, basierend auf der Halbwertzeitbestimmung, ebenfalls zu keiner Verbesserung der Ergebnisse führt (s. Tabellen 6,7,8,9). Als weiterer Unsicherheitsfaktor kommt bei der Clearance das Verteilungsvolumen ins Spiel, das in großen Bereichen schwankt. Bei den von uns untersuchten Personen lagen die Verteilungsvolumina für BSP zwischen 1803 und 4227 ml. Der Bereich war nicht in solchen für Lebergesunde und einen solchen für Leberkranke aufzutrennen.

Wie aus pharmakokinetischen Überlegungen zu erwarten war, bestehen enge Korrelationen zwischen den direkten Auswertungsmethoden: 60 min.-Wert, 30 min.-Wert und 45 min.-Wert ergeben sich aus der gleichen Eliminationsphase (Phase III) (s. Tabelle 12). Der ein wenig kleinere Korrelationskoeffizient zum 30 min.-Wert könnte eine Folge des Blutspiegelverlaufs zu diesem Zeitpunkt sein. Er stellt den Übergang zwischen dem exponentiellen Abfall und dem flachen Kurventeil dar und ist noch größeren Schwankungen unterworfen. Ebenso enge Beziehungen zueinander haben die Halbwertzeit und die Totalclearance, beides Angaben, die aus der II. Ausscheidungsphase berechnet werden. Da in den Phasen II und III verschiedene Vorgänge stattfinden, korrelieren direkte mit indirekten Methoden schlecht (s. Tabelle 12).

Die Frage, ob sich bei niereninsuffizienten Patienten das Bromthalein abweichend von der Pharmakokinetik verhält,

die bei Nierengesunden beobachtet wurde, läßt sich nach unseren Untersuchungen verneinen. Die Eliminationsverläufe entsprechen den übrigen. Die sehr unterschiedlichen Verteilungsräume für BSP - Folge von Verschiebungen der Plasmavolumina während der Hämodialyse - können als Ursache dafür angesehen werden, daß sich die Konzentrationen des Farbstoffes zu den einzelnen Zeitpunkten auf weite Bereiche verteilen (s.Tabelle 5). Auch die Halbwertzeit und die Totalclearance sind durch die besonderen Verhältnisse beeinflußt. Ein Rückschluß aus den Ergebnissen bei den Dialysepatienten - erhalten nach der Behandlung mit der künstlichen Niere - auf die Leberfunktion ist deshalb nicht möglich. Doch läßt sich nach unseren Untersuchungen sagen, daß der BSP-Test grundsätzlich auch bei niereninsuffizienten Patienten angewandt werden kann.

Abschließend kann gesagt werden, daß die Konzentrationsbestimmungen des Bromthaleins 30, 45 und 60 Minuten nach der Injektion von 5 mg Farbstoff pro kg Körpergewicht in der Angabe von mg/100 ml als die einfachsten und zugleich aussagekräftigsten Methoden anzusehen sind. Wir empfehlen den 60 min.-Wert als Beurteilungsmaßstab vor allen anderen, da er am häufigsten verwandt wird. Alternativ kommt jedoch die Konzentrationsangabe nach 30 und 45 Minuten durchaus in Frage. Die Angabe des 45 min.-Werts in Prozent des 3 min.-Werts kann nicht empfohlen werden, da das Verfahren umständlicher ist und eine weniger gute Information bietet. Halbwertzeit und Totalclearance geben weit schlechtere Aussagen als der wesentlich einfacher zu gewinnende 60 min.-Wert und sollten nicht in die klinische Routinediagnostik eingeführt werden.

F) ZUSAMMENFASSUNG

Der Bromthaleintest ist in der Klinik zur Diagnostik bei Lebererkrankungen eingeführt. Die optimale Auswertungsmethode ist umstritten. Wir untersuchten 65 Personen, bei denen zumeist durch laborchemische, histologische und laparoskopische Daten die Diagnosen feststanden: 38 Patienten waren leberkrank, bei 27 Personen (meist jugendliche Medizinalpersonen) war ein Leberleiden klinisch auszuschließen. Wir maßen vergleichend nach Injektionen von 5 mg/kg Körpergewicht die Konzentrationen nach 30, 45 und 60 Minuten, den 45 min.-Wert in Prozent des 3 min.-Werts, die Halbwertzeit und die Bromthaleintotalclearance. Danach stellten wir die Frage nach der optimalen Methode, d.h. der Methode, die ein Minimum der Leberkranken als "gesund" und ein Minimum der Lebergesunden als "krank" einstuft. Weiter fragten wir nach der Korrelation von direkten und indirekten Methoden. Unsere Untersuchung ergab, daß die Bestimmung der absoluten Konzentrationen die wenigsten Fehleinstufungen nach sich zieht. Aus praktischen Gründen empfehlen wir die Konzentrationsangabe 60 Minuten nach der Injektion von 5 mg Farbstoff pro kg Körpergewicht. Konzentrationsangaben nach 30 und 45 Minuten sind durchaus ebenfalls brauchbar; sie stehen dem 60 min.-Wert nur wenig nach. Die indirekten Methoden (Halbwertzeit, Totalclearance) ergeben wesentlich weniger sichere Aussagen als die direkten, d.h. die Angabe der Konzentrationen zu einem bestimmten Zeitpunkt. Untereinander korrelieren die direkten und indirekten Methoden gut, miteinander jedoch weniger gut. Wir untersuchten weiterhin 7 nierenkranke Patienten, die unter Behandlung mit der künstlichen Niere standen. Wir beobachteten keine grundsätzlichen Abweichungen von der normalen Pharmakokinetik des Bromthaleins.

G) LITERATUR

1.) ACOCELLA,G., NICOLIS,F.B., TEMCONI,L.T.:
The effect of an i.v. infusion of Rifamycin SV on the excretion of bilirubine, BSP and indocyanine-green in man.
Gastroenterol. 49, 521-525 (1965)

2.) ANDREWS,W.H.H., Del RIO LAZANO,I.:
The effect of biliary obstruction in the rat on sulfobromophthalein metabolism and hepatic storage.
Brit.J.Exp.Path. 49, 340-347 (1968)

3.) BARBER-RILEY,G.:
Uptake of bromsulphthalein by incubated rat liver slices.
S.Afr.J.Med.Sci. 26, 91 (1961)

4.) BARGON,G., HOCHMILLER,Chr.:
Der pathologische Zweifarbstolltest als Ausdruck morphologisch faßbarer Leberparenchymerkrankungen.
Acta Hepatosplenologica 13, 15 (1966)

5.) BEGON,F.:Epreuve à la Bromesulfonophthaléine. Analyse des courbes d'élimination, essai d'interprétation physiopathologique.
Vie Méd. 48, 81 (1967)

6.) BEGON,F., BENCHOMOU,J.P.:
Etude cinétique du tranfert hépatocytaire de la bromsulfonephthaléine.
Clin.Chim.Acta 18, 227 (1967)

7.) BERKOWITZ,D.:
The value and limitations of the Bromsulfaleintest in the studie of hepatic function.
Amer.J.Gastroenterol. 37, 611 (1962)

8.) BEYREDER,J., RETTENBACHER-DÄUBNER,H.:
Zur Methodik und klinischen Auswertung des Bromsulphaleintests.
Wien.Med.Wschr. 106, 722 (1956)

9.) BIRKENHÄGER,W.H.:
De verdwijningscurve van broomsulfaleine ter bepalding von de leverfunctie.
Ned.Tijdschrift voor Geneeskunde 100, 155o (1956)

1o.) BURDON,S.:
Etude quantitative de l'épuration de la BSP chez le rat.
Rev.Int.Hepat. 14, 1 (1964)

11.) BRADLEY,L.E., INGELFINGER,F.J., GRAFF,A.E., BRADLEY,G.P.:
Estimated hepatic blood flow and hepatic venous oxygen content in cirrhosis of the liver.
Deg.Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 67, 2o6 (1948)

12.) BRAUER,R.W., PESSOTTI,R.L., KREBS,J.S.:
The distribution and excretion of S^{35}-labeled sulfo-bromphthalein-sodium administered to dogs by continuous infusion.
J.Clin.Invest. 35, 34 (1955)

13.) BRAUN,G., MEX,A., PEZOLD,F.A.:
Klinische und experimentelle Studien über den "Bromsulphaleintest".
Dtsch.Arch.klin.Med. 2oo, 52o (1953)

14.) BRÜHL,jun.,W.:
Die Indocyaningrün-Probe als Leberfunktionstest.
Zschr.Gastroenterol. 7, 294 (1969)

15.) CANTAROW,A., WIRTS,C.W., SNAPE,W.J., MILLER,L.L.:
Effect of certain choleretic agents on excretion of pigment and bromsulfalein in bile.
Amer.J.Dig.Dis. 1o, 261 (1943)

16.) CASTENFORS,H., HULTMANN,E.:
Elimination of single high doses of BSP

as a test of liver function.
Scand.J.clin.lab.Invest. 14, 45 (1962)

17.) CHARBONNIER,A.:
Etude des métabolites de la BSU et ses conséquences practique.
Rev.Int.Hepat. 17, 459 (1967)

18.) CHIERSURA,P., CARAMELLO,V.:
La prova di carico con bromsulfaleina nell' indagine clinica della funzone epatica: Vantaggi della sua valutazione in termini de clearance.
Il Fegato II, 47 (1956)

19.) DIETEL,V.:
Untersuchungen über die Empfindlichkeit der Bromthalein-Halbwertzeit bei Säuglingen ohne sichere Leberparenchymschädigung.
Dtsch.Ges.W. 13, 1442 (1958)

2o.) DITTRICH,H.:
Die funktionelle Diagnostik akuter und chronischer Lebererkrankungen unter besonderer Berücksichtigung des Bromsulphaleintestes.
Wien.klin.Wschr. 67, 973 (1955)

21.) DOST,F.H.:Grundlagen der Pharmakokinetik.
Stuttgart, 1968

22.) DOST,F.H., GOETZE,T.:
Über die Anwendung des Bromsulfalein in der Funktionsdiagnostik der Leber beim Kind.
Mon.Schr.f.Kinderheilkunde 1o4, 22 (1956)

23.) DOST,F.H., REPGES,R.:
Zur Beschreibung der Pharmakokinetik der BSP-Ausscheidung unter Verwendung des Analogcomputers.
Pharmacol.Clin.1, 1 (1968)

24.) DRENIGK,E.J.:
The relation of BSP retention during prolonged fasts to changes in plasma volume.
Metabolism 17, 522 (1968)

25.) EBERHARD,H., GRAEFE,G.:
Untersuchungen über den Bromsulphaleintest als Leberfunktionsprobe.
Ärztl.Wschr.8, 1o57 (1953)

26.) ERESTON,J.W., ENGLERT,E.:
The influence of age and excessive body weight on the distribution and metabolism of bromsulfalein.
Clin.Sci. 33, 3o1 (1967)

27.) FREY,E.: Der Bromsulphaleintest und seine Bedeutung in der Leberdiagnostik.
Dtsch.Med.Wschr. 78, 1622 (1953)

28.) FÜHR,J.: Methodisches zum BSP-Test mit einer Trübungskorrektur.
Ärztl.Lab. 15, 4o5 (1969)

29.) GAMBINO,S.R., OTHER,A., BURNS,W.:
Direct serum bilirubine and the sulfobromophthalein test in occult liver disease.
J.Amer.Med.Ass. 2o1, 1o47 (1967)

3o.) GARAY RODRIGUEZ,E., PEREZ,V., ROYER,M.:
Fluorometric determination of free and conjugated bromsulphalein (BSP) in experimental liver injury.
Acta Physiol.Lat.Amer. 17, 68 (1967)

31.) GINDLER,E.M.:
A slide rule for time conversion for BSP retention studies.
Clin.Chem. 12, 5o5 (1966)

32.) GLADTKE,E.:
Enzyminduktion erhöht die Elimination von Sul-

fonamiden und BSP.
Medical Tribune 4, 26 (196o)

33.) GOLL,K.-H.:
Die Leberfunktionsprüfung mit Phenoltetrabromphthalein-Dinatriumsulfonat.
Zschr.Ges.Inn.Med.u.ihre Grenzgebiete 15, 3o5 (196o)

34.) GOLL,K.-H.:
Der BSP-Test: Normalwert der Halbwertzeitmethode.
Dtsch.Ges.W. 18, 2o6o (1963)

35.) GOLL,K.-H.:
Zum Thema Standardisierung: der BSP-Test.
Dtsch.Ges.W. 18, 5o3 (1963)

36.) GOODMAN,R.B., KINGSLEY,G.R.:
Sulfobromphthalein clearance test.
J.Amer.Med.Ass. 153, 462 (1953)

37.) GRASSMANN,P., GUDOWSKI,G.:
Vergleichende klinisch-experimentelle Bromphthalein-Clearance-Untersuchungen im Kindesalter.
Pädiatrie u. Grenzgebiete 4, 285 (1965)

38.) GRODSKY,G.M., CARBONE,J.V., FRONSKA,R.:
Metabolism of sulfobromophthalein.
Nature 183, 469 (1959)

39.) HANUSCH,A., HEUCHEL,G., STEINER,G.:
Die Bromsulfalein-Halbwertzeit, hepatische und renale Farbstoffelimination.
Schweiz.Med.Wschr. 29, 71o (1958)

4o.) HEM, van der, G.K.:
Clinical and experimental studies on bromsulphthalein metabolism.
Thêse, Groningen, 1964.

41.) HERKEN,H., STAPENHORST,K.:
Die Bromsulphalein-Probe. Ihre Vorzüge und ihre Begrenzung.
Dtsch.Arch.klin.Med. 2o2, 52 (1955)

42.) HÖFER,R., VETTER,H.:
Radiogold- und Bromsulphalein-Clearance des Plasmas als klinischer Test der Leberfunktion. Radioaktive Isotope in Klinik und Forschung, Sonderbände zur Strahlentherapie 38, 115 (1958)

43.) HOFMANN,H.Th., OETTEL,H.:
Die Leberfunktionsprüfung mit dem Bromsulphaleintest als einfache Mikromethode.
Ärztl.Wschr. 9, 965 (1954)

44.) INGELFINGER,F.H., BRADLEY,S.E., MENDELOFF,A.I.; KRAMER,P.:
Studies with bromsulphalein. I. Its disappearance from blood after single intravenous injektion.
Gastroenterology 11, 646 (1948)

45.) KAEDING,A., BECKER,H.:
Vergleichende Untersuchungen zum Bromsulfaleintest.
Dtsch.Zschr.Verdgs.u.Stoffwechselkrkh. 21, 59 (1961)

46.) KALK,H.: Untersuchungen der Leberfunktion mit dem Bromthaleintest.
Gastroenterol. 84,349 (1955)

47.) KESSEL,M., PEZOLD,F.A.:
Der Bromsulphaleintest. (Ausführung, Brauchbarkeit, Begrenzung)
Ärztl.Wschr. 12, 956 (1957)

48.) KLÜTZ,W., WILDHIRT,E.:
Der Wert der Bromsulphaleinprobe in der Leberdiagnostik.
Med.Klin. 59, 1322 (1954)

49.) KONITZER,K.:
Zur Funktionsprüfung der Leber mit BSP.
Zschr. inn.Med. 14, 1o7 (1959)

5o.) KRAUTWALD,A., BEYERMANN,M., WENDLER,J.:
Der Wert der Bromsulphthaleinclearance für die Beurteilung von Leberkrankheiten im Vergleich zu Ergebnissen der Elektrophorese, der Serum-

eisen- und Prothrombinbestimmung.
Münch.Med.Wschr. 101, 2057 (1959)

51.) KREBS,J.S., BRAUER,R.W.:
Metabolism of sulfobromphthalein sodium (BSP) in rat.
Amer.J.Physiol. 194, 37 (1958)

52.) KREUTZ,F.H.:
Klinisch-chemische Untersuchungen bei Leberkrankheiten.
Internist 7, 13 (1966)

53.) KUHLMANN,H., RIEGEL,P.K.:
Ein Beitrag zur Bewertung des BSP-Tests unter besonderer Berücksichtigung der gezielten Leberpunktion.
Med.Klin. 58, 1924 (1963)

54.) KUNTZ,E.:Aktuelle laborchemische Leberfunktionsdiagnostik. Teil II: Störungen der exkretorischen Funktion, der mesenchymalen Reaktion und der Speicherfähigkeit des RES.
Münch.Med.Wschr. 114, 830 (1972)

55.) LAVERS,C.D., COLE,W.H., GEPHARDT,M.C., DYNIEWICZ,J.M.:
Bromsulfalein Clearance.
J.Lab.Clin.Med. 34, 965 (1949)

56.) LEMKE,E.:Klinische Erfahrungen mit Bromsulfon in der Leberdiagnostik.
Zschr.ärztl.Fortbldg. 61, 813 (1967)

57.) LIEBERMANN,A.H., CHILDS,A.W.:
Effect of ethanol on hepatic metabolism of sulfabromophthalein.
Amer.J.Physiol. 213, 353 (1967)

58.) LINDNER,H.:
Diagnose der Leber- und Gallenwegserkrankungen mit dem Bromsulfaleintest.
Dtsch.Med.Wschr. 91, 1557 (1966)

59.) MATEER,J.G., BALTZ,J.I., MARION,D.F., MacMILLAN,J.M.:
Liver function tests: general evaluation of liver function tests, and appraisal of comparative sensitivity and reliability of newer tests, with particular emphasis on cephalin-cholesterol flocculation test, intravenous hippuric acid Test and improved bromsulphalein test with new normal standard.
J.Amer.Med.Ass. 121, 723 (1943)

60.) MENA,J., KIVEL,R., MAHONEY,P., MELLINKOFF,S.H.M., BENNETT, L.R.:
A method for increasing the sensitivity of the rose-bengal J^{131}-liver function test with the use of bromsulfalein.
J.Lab.Clin.Med. 54, 167 (1959)

61.) MENDELOFF,A.J., KRAMER,T., INGELFINGER,F.J., BRADLEY,S.E.:
Studies with bromsulfalein. II. Factors altering its disappearance from the blood after a single i.v. injection.
Gastroenterology 13, 222 (1949)

62.) MENDENHALL,Ch.L., LEEVY,C.M.:
False negative bromsulfalein tests.
New Engl.J.Med. 264, 431 (1961)

63.) MERCK,Darmstadt:
Bromthalein zur Funktionsprüfung der Leber.
Darmstadt, Oktober 1968, und Beilage zur BSP-Testsubstanz-Packung.

64.) METZLER,C., HOFFBAUER,F.W., BENSON,E.:
The "corrected" bromsulfalein test.
J.Lab.Clin.Med. 47, 519 (1956)

65.) MIKULECKY,M.:
The bromsulfalein plasma clearance.
Rev.Czech.Med. 15, 41 (1969)

66.) NEUMAYR,A., PORZER,O., VETTER,H.:
Zur Problematik der Bromsulphalein-Clearance zur Leberfunktionsprüfung.
Dtsch.Med.Wschr. 79, 1039 (1954)

67.) NEUMAYR,A.:
Functional diagnosis of liver diseases.
Wien.Med.Wschr. 119, 8oo (1969)

68.) ODDONE,J., BRUNO,G.C., MICHELETTI,P.C.:
Studio des compartimente della bromsulfonfaleina (BSF) negli titteri.
Min.Med. 5o, 781 (1959)

69.) NICKLING,H.G.:
Über die Beeinflussung der kardial bedingten Leberfunktionsstörungen, gemessen an der Bromthaleinelimination.
Die Medizinische 45, 2182 (1952)

7o.) PEZOLD,F.A., KESSEL,M.:
Der BSP-Test in der Leberdiagnostik.
Dtsch.Arch.klin.Med. 2o4, 518 (1957)

71.) PILLER,M.:
Zur Frage der "normalen" Bromsulfalein-Ausscheidungskurve.
Gastroenterol. 95, 18 (1961)

72.) PILLER,M., SCHMIDT,R.:
Klinisch-experimentelle Untersuchung zur Bromsulfalein-Clearance.
Gastroenterol. 98, 129 (1962)

73.) PLÖTNER,K., KÜHN,H.A., WIRSCHING,W.:
Die quantitative Bestimmung der renalen Bromsulphaleinausscheidung als Leberfunktionsprobe.
Dtsch.Med.Wschr. 83, 2o51 (1958)

74.) POPPER,H., SCHAFFNER,F.:
Die Leber. Stuttgart 1961.

75.) REINELT,D.:
Zur Methodik des kombinierten Bromsulfon-Wofawerdin-Tests.
Zschr.inn.Med. 22, 519 (1967)

76.) RICHARDS,T.G., TINDALL,V.R., YOUNG,A.:
A modification of the bromsulphthalein liver function test to predict the dye content of the liver and bile.
Clin.Sci. 18, 499 (1959)

77.) ROSENAU,W., CHARBONE,J.V., GRODSKY,G.:
Metabolism of sulfobromophthalein in hepatectomized-nephrectomized.
Dog.Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 1o2, 131 (1959)

78.) ROSENTHAL,S.M., WHITE,W.C.:
Clinical application of the bromsulphalein test for hepatic function.
J.Amer.Med.Ass. 84, 1112 (1925)

79.) SIEGENTHALER,W.:
Klinische Pathophysiologie.
2. Auflage, Stuttgart 197o.

8o.) SKAUNIC,R., NEROD,V.:
Die Altersabhängigkeit der Normalwerte des Bromsulfaleintests.
Sborn.věd.Proci. (Hradci Králové) 1o, 225 (1967)

81.) SMETS,Ph.:
L'excrétion biliare préférenciale entre la Rifamycine SV, la bilirubine et la BSP.
Rev.Int.Hepat. 18, 41 (1968)

82.) SPIES,R., TRAUER,W.:
Kritisches zum Bromsulphaleintest.
Wien.Klin.Wschr. 68, 174 (1956)

83.) SPONDRI,P., Dal POLU,C., ZUIN,R.:
Étade de la function hépatique par le galactose et la bromosulphthaleine: leur interférence reciproque.
Sem.Hôp.Paris 43, 23o4 (1967)

84.) SÜDHOF,H., KUHLMANN,H., KAPINSKI,B.:
Zur praktischen Durchführung des Bromthaleintests.
Med.Welt 1o, 533 (1963)

85.) TEPE,H.J.:Einfache Leberfunktionsprobe: Der Bromsulfaleintest.
Ärztl.Praxis 6, 3 (1954)

86.) TEPE,H.J.:Fehlermöglichkeiten beim BSP-Test.
Ärztl.Praxis 7, 2 (1955)

87.) TOULET,J.:I) Les facteurs d'épuration de la BSP et leurs consequences practiques.
Rev.Int.Hepat. 18, 525 (1968)

88.) TOULET,J., ALBOT,G., LUNEL,J., DAVEZAC,J.F.:
II) Etude corrélative des clearances de la BSP à l'aide du diagramme K_1-K_2.
Rev.Int.Hepat. 18, 533 (1968)

89.) TOULET,J., PAGNIEZ,R.:
III) Analyse graphique et représentation mathématique des courbes d'épuration sanguine de la bromsulfonephthaleine: la pente de fixation hépatique.
Rev.Int.Hepat. 18, 537 (1968)

90.) TOULET,J., ROUSSELET,J., LUNEL,J., ALBOT,G.:
IV) Les facteurs d'épuration de la BSP: l'élimination urinaire de la BSP.
Rev.Int.Hepat. 18, 565 (1968)

91.) TOULET,J., RICHARD,J., PAGNIEZ,R.:
V) Épreuve de resorption de la BSP dans l'ascite.
Rev.Int.Hepat. 18, 591 (1968)

92.) TOULET,J., RICHARD,J., DUCHON,J.:
VI) Le test sanguin à BSP dans le depistage des retentissements hépatiques mineurs (cholostase mineur légèrement décompensée; bilharziose intestinale).
Rev.Int.Hepat. 18, 597 (1968)

93.) UTHGENANNT,H., DAHL,L., HESSE,W., BURREY,J.B., GAEDT,R.:
Vergleichende Leberfunktionsdiagnostik mit Bengalrosa-J^{131} und Bromsulphalein.
[illegible]

94.) VERSIECK,J., BARBIER,F.:
Détermination de quelques paramètres de l'épuration plasmatique de la bromsulfonephthaleine.
Acta Gastr.Enter.Belg. 28, 651 (1965)

95.) VINK,C.L.J.:
The "halb-live"-concept in the determination of the functional capacity of the liver.
Clin.Chim.Acta 4, 583 (1959)

96.) VOGT,D., STEHR,K., HAID,D.:
Altersabhängige Unterschiede der Bromsulfophthalein-Ausscheidung beim Kinde.
Dtsch.Med.Wschr. 85, 1719 (196o)

97.) WENDLER,H.:
Erfahrungen mit dem Bromsulfaleintest in der Kinderheilkunde.
Neue Ö.Zschr.f.Kinderheilk. 2, 29 (1957)

98.) WERNZE,H.:
Erweiterte Funktionsdiagnostik der Leber mit Bromsulphthalein.
Med.Klin. 59, 1533 (1964)

99.) WIERUM,C.:
Sulfobromthaleintest increasingly unnecessary.
J.Amer.Med.Ass. 21o, 11o2 (1969)

1oo.) WILKINSON,P., O'DAY,D.M., BREEN,K.J., RONHIN,J.G.:
Bromsulphthaleinmetabolism in acute alcoholic liver disease.
Gut 9, 7o7 (1968)

1o1.) WINKLER,K., TYGSTRUP,N., MUNCHER,T.:
A study of Gaebler's method for determination of Bromsulfalein in plasma.
Scand.J.clin.labor.Invest. 12, 357 (196o)

1o2.) WITTE,M.H., DUMOUT,A.E., LEVINE,N., COLE,W.R.:
Patterns of distribution of sulfobromophthalein in lymph and blood during obstruction to bile flow.
Amer.J.Surg. 115, 69 (1968)

103.) WUHRMANN,F., MÄRKI,H.H.:
Dysproteinämien und Paraproteinämien.
Basel und Stuttgart 1963.

104.) ZERBST,E.:
Methodische Untersuchungen zur Auswertung des Bromsulfaleintests.
Die Medizinische 51, 235 (1959)

105.) ZIEWE,L., HILL,E.:
An evaluation of factors influencing the discriminative effectiveness of a group of liver function tests.
Gastroenterology 28, 759 (1955)

106.) ZIMMER,V.:
BSP-Leverfunktionstest. Eliminationsgesetzmäßigkeit und die sich daraus ergebenden Auswertungsmöglichkeiten.
Dissertation, Berlin 1955.

107.) ZIMMER,V.:
Bromsulfalein-Leberfunktionstest.
Ärztl.Forschung 10, 68 (1956)

108.) ZIMMER,V.:
Der Zweifarbstofftest (eine quantitative Leberfunktionsprobe).
Die Medizinische 49, II, 1838 (1957)

109.) ZONDA,M.:Der diagnostische Wert der Ausscheidungszeit des Bromsulfalein.
Orv.Hetilap. 101, 337 (1960)

Tabelle 1: Auswertungsmethoden des BSP-Tests in der Literatur.

Autor	Testpersonenzahl		Ergebnisse.											
			60 min.-Wert (mg%)		45 min.-Wert (%)		30 min.-Wert (mg%)		HWZ (min)		C tot (ml/min kg)		sonstige Methoden	
	gesund	krank	gesund	krank	gesund	krank	gesund	krank	gesund	krank	gesund	krank	gesund	krank
ROSENTHAL-WHITE 1925	25	20					0 d. Dosis	3-9 d. Dosis						
FREY 1953	10	193			4	5,6 - 30								
ZIEWE/HILL 1955	718	41			4,2 - 2,4	gr.14,2							EK 0,053	PER 12,2%
ZIMMER 1955	43	30			0,4 mg%	gr.0,8 mg%	0,68		5,7		5,05			
HERKEN/ STAPENHORST 1955	33	55			6 + 2	gr.8								
DOST/ GOETZE	9 Kinder	12 Kinder							4,7 ± 0,3	6,1-9,7				
DIETEL 1956	378 Kinder								6,1					
SPIESS/ TRAUER 1956		122				gr.5								
PEZOLD/ KESSEL 1957	1225		0,1						6					
PLÖTNER et al. 1958	30	70			5	5-10								

Tabelle 1: Auswertungsmethoden des BSP-Tests in der Literatur.

Autor	Testpersonenzahl		Ergebnisse											
			60 min.-Wert (mg%)		45 min.-Wert (%)		30 min.-Wert (mg%)		HWZ (min)		C tot (ml/min kg)		Sonstige Methoden	
	gesund	krank	gesund	krank	gesund	krank	gesund	krank	gesund	krank	gesund	krank	gesund	krank
HANUSCH et.al. 1958	33	15			5	-32			3-8	9-76				
HÖFER/ VETTER 1958		39										5,25 2/3 <gesund		
KONITZER 1959	83	155							4,2-7,7	gr.8,5				
ZERBST 1959	180	gesamt							5,0					
VOGT et al. 1960	91 (Kinder)								4-7					
[illegible] 1961	8	6			6 von 10 mg%									
[illegible] 1962	500	gesamt			3 von 20 mg/kg KG nach 2 Std.									
[illegible] et al. 1963	63		0,2											
[illegible] 1963		250				gr.5; 5mg%								

Tabelle 1: Auswertungsmethoden des BSP-Tests in der Literatur.

Autor	Testpersonenzahl		Ergebnisse											
			60 min.-Wert (mg%)		45 min.-Wert (%)		30 min.-Wert (mg%)		HWZ (min)		C tot (ml/min kg)		Sonstige Methoden	
	gesund	krank	gesund	krank	gesund	krank	gesund	krank	gesund	krank	gesund	krank	gesund	krank
GOLL 1960	495 500mg/kg KG)								4,67± 1,0					
GOLL 1963	1000 250mg/kg KG)								5,86 ± 1,1					
LINDNER 1966	254				gr.7									
SKAUNIC/NEROD 1967	30						7 % d. Dosis							
TOULET et al. 1968	21	220											PER** LO-16%	PER** 85-11,1%
LAVERS 1945													EK* 0,082± 0,03	
MATEER et al. 1943					6,6									
BRAUN et al. 1953					0,4mg%									
GOODMANN 1953									4,5		5,0			
HOFMANN/SETTEL 1954									5					

Autor		Test-personen-zahl		Ergebnisse											
				60 min.-Wert (mg%)		45 min.-Wert (%)		3o min.-Wert (mg%)		HWZ (min)		C tot (mg/min kg)		sonstige Methoden	
		ge-sund	krank	ge-sund	krank	ge-sund	krank	ge-sund	krank	ge-sund	krank	ge-sund	krank	ge-sund	krank
[illegible]	1955					5									
[illegible]	1965									5					
[illegible]	1966					5				5					
[illegible]THGENANNT et al.	1967					5,5 gr. 7,713									
GAMBINO et al.	1967					5									
[illegible]	1968	(Berechnung mit Analogkomputer)								5,33					
[illegible]	1969			0,2								5,1 ± 0,12 kl. 0,3			
[illegible]	1972			0,2											
[illegible] Arbeitung [illegible]-Test				~~0,2~~	0,2 0,2-0,4 0,5-0,9 gr. 1,0		5 kl. 25 Mäßiger Schaden kl. 75 Mittelschwerer Schaden gr. 75 Schwerer Schaden								

* EK = Eliminationskonstante

** PER = Eliminationsrate

Tabelle 2: Vergleich verschiedener Auswertungsmethoden des BSP-Tests in der Literatur

Autor		Anzahl d. Testpersonen	direkte Methode	indirekte Methode	Bevorzugung dir. indir.	Beziehung dir.-indir.
ZIMMER	1955	73	30 min. 45 min.	Zweifarb-stofftest	+	-
HANUSCH	1958	23	45 min.	HWZ	gleichwer-tig	+
KONITZER	1959	83	60 min. 45 min.	HWZ	+	-
ZERBST	1959	100	60 min.	Zweifarb-stofftest	+	-
PILLER	1961	24	30 min.	Clearance	+	+

Tabelle 3 a: Untersuchungsergebnisse bei 72 Testpersonen.

Testperson lfd.Nr.	Geschlecht	Alter (Jahre)	Gewicht (kg)	Größe (cm)	AP (U/ml)	SGOT (mU/ml)	SGPT (mU/ml)	Bilirubin (mg%)	Gammaglob. (rel.%)	Quickwert (%)	Biopsie	Laparoskopie
a) Lebergesunde, n=27												
1	m.	58	72,0	172	24	10,0	8,5	0,6	12	100	-	-
2	m.	38	74,0	163	26	9,5	12,0	0,6	14	100	-	-
3	w.	22	69,0	174	13	7,5	4,5	0,6	10	94	-	-
4	m.	2o	64,0	173	20	14,0	9,0	0,6	14	100	-	-
5	m.	36	67,0	166	22	12,0	10,5	0,6	15	100	-	-
6	m.	33	68,0	169	57	12,5	13,5	0,6	17	100	-	-
7	m.	28	90,0	192	20	8,5	7,5	0,7	12	100	-	-
8	w.	60	55,5	157	28	11,5	12,0	0,7	13	100	-	-
9	m.	61	73,5	186	33	13,0	6,0	0,6	13	100	-	-
10	m.	36	84,0	174	31	10,5	5,5	0,9	13	100	-	-
11	m.	44	86,0	168	13	8,0	6,5	0,6	18	100	-	-
12	w.	36	67,0	168	30	10,0	5,5	1,1	17	100	-	-
13	m.	76	60,0	166	23	10,5	7,0	0,9	23	100	-	-
14	m.	30	69,0	172	20	13,0	12,0	0,6	21	100	-	-

Tabelle 3a: Untersuchungsergebnisse bei 72 Testpersonen

Testperson lfd.Nr.	Geschlecht	Alter (Jahre)	Gewicht (kg)	Größe (cm)	AP (U/ml)	SGOT (mU/ml)	SGPT (mU/ml)	Bilirubin (mg%)	Gammaglob. (rel.%)	Quickwert (%)	Biopsie	Laparoskopie
15	w.	48	61,0	167	12	9,5	10,0	0,9	18	100	-	-
16	m.	45	56,0	171	28	28,0	15,0	1,0	17	100	-	-
17	m.	37	70,0	173	34	14,0	12,5	1,3	18	100	-	-
18	w.	36	67,0	168	34	10,0	3,0	0,2	23	100	-	-
19	m.	61	68,0	172	25	7,5	6,5	1,1	15	100	-	-
20	w.	25	54,0	156	23	10,0	3,5	0,9	12	89	-	-
21	m.	25	70,0	166	24	8,5	8,0	0,4	20	95	-	-
22	m.	49	62,0	178	43	9,0	6,0	0,2	17	100	-	-
23	m.	35	59,0	165	36	12,5	11,5	1,0	18	100	-	-
24	m.	40	98,0	178	32	11,0	15,0	o,6	19	100	-	-
25	w.	45	54,8	166	25	8,0	8,0	0,7	20	100	-	-
26	w.	42	75,5	170	22	8,5	5,5	0,5	17	100	+	-
27	w.	30	54,0	161	21	6,5	5,5	2,0	17	100	+	-

b) Leberkranke, n=38

Testperson lfd.Nr.	Geschlecht	Alter (Jahre)	Gewicht (kg)	Größe (cm)	AP (U/ml)	SGOT (mU/ml)	SGPT (mU/ml)	Bilirubin (mg%)	Gammaglob. (rel.%)	Quickwert (%)	Biopsie	Laparoskopie
28	m.	37	76,0	173	31	11,5	8,5	0,6	12	100	+	-
29	m.	62	85,0	185	23	8,0	6,0	0,9	17	100	+	+
30	m.	60	95,5	160	50	10,5	10,0	0,4	12	100	+	-
31	m.	49	69,0	151	23	16,5	9,5	1,1	15	100	+	-
32	m.	39	86,0	182	22	22,0	32,0	0,4	14	100	+	-
33	m.	31	96,0	173	32	14,0	19,0	1,0	17	100	+	-
34	w.	33	66,0	154	26	36,0	32,0	0,8	23	100	+	+
35	m.	44	82,0	157	25	8,0	5,0	1,6	22	100	+	-
36	w.	57	60,5	165	42	28,0	17,5	1,3	18	100	+	-
37	m.	54	70,0	165	41	32,0	36,0	0,5	14	100	+	-
38	m.	26	92,0	182	37	26,0	20,0	0,7	18	100	+	-
39	m.	50	65,0	173	48	23,0	18,0	1,8	19	84	+	-
40	m.	47	84,5	179	36	13,0	7,5	0,6	11	86	+	-
41	m.	66	74,5	165	31	14,5	12,5	0,9	12	100	+	-
42	m.	49	56,0	163	35	11,5	7,5	0,8	13	100	+	-
43	w.	34	63,0	159	49	42,0	46,0	0,6	7	100	+	-
44	m.	36	82,0	161	36	27,0	26,0	1,0	17	100	+	-
45	m.	41	92,0	182	29	11,0	9,0	0,5	18	100	+	-
46	m.	52	92,0	176	50	44,0	17,5	0,7	16	100	-	-
47	m.	41	70,5	170	40	66,0	33,0	2,7	37	66	+	+
48	w.	65	60,0	156	39	13,0	7,5	0,6	12	84	+	+
49	m.	46	76,5	180	29	34,0	34,0	0,9	12	100	+	-
50	w.	57	60,5	155	42	28,0	17,5	1,3	18	100	+	-
51	m.	49	76,0	186	33	12,0	7,5	2,2	23	45		

Tabelle 3 a: Untersuchungsergebnisse bei 72 Testpersonen

Testperson lfd.Nr.	Geschlecht	Alter (Jahre)	Gewicht (kg)	Größe (cm)	AP (U/ml)	SGOT (mU/ml)	SGPT (mU/ml)	Bilirubin (mg%)	Gammaglob. (rel.%)	Quickwert (%)	Biopsie	Laparoskopie
52	m,	58	67,0	164	52	22,5	15,5	2,0	19	57	+	+
53	m.	50	78,0	180	124	9,0	5,5	1,5	19	67	+	+
54	w.	20	63,0	173	45	28,0	18,0	0,9	15	100	+	-
55	w.	61	80,3	164	69	174,0	118,0	0,7	9	74	+	-
56	m.	58	75,0	167	26	10,0	9,5	0,8	17	(37 Marcumar)	+	+
57	w.	83	48,5	158	144	26,0	16,0	0,8	11	100	-	+ (Autopsie)
58	m.	49	70,0	180	286	27,5	17,5	1,1	11	66	+	+ (Autopsie)
59	m.	62	58,0	173	49	21,5	25,0	0,6	26	100	-	+ (Autopsie)
60	m.	68	47,0	170	46	23,0	15,5	1,8	39	90	-	+ (Autopsie)
61	w.	36	90,0	162	31	11,0	11,0	0,5	13	100	+	-
62	w.	54	73,0	165	42	22,5	22,5	1,6	17	100	+	-
63	m.	65	85,0	175	31	14,5	9,5	0,6	15	100	+	-
64	w.	79	60,0	164	30	15,0	15,0	1,1	10	100	-	-
65	w.	85	62,8	162	113	41,0	35,0	1,1 ~~35,0~~	26	92	-	-

Tabelle 3 a: Untersuchungsergebnisse bei 72 Testpersonen

c) Niereninsuffiziente, n=7

Testperson Lfd.Nr.	Geschlecht	Alter (Jahre)	Gewicht (kg)	Größe (cm)	AP (U/ml)	SGOT (mU/ml)	SGPT (mU/ml)	Bilirubin (mg%)	Gammaglob. (rel.%)	Quickwert (%)	Biopsie	Laparaskopie
66	m.	23	75,0	189	26	8,3	4,5	1,0	9	(Heparinisierung bei Dialyse)	-	-
67	m.	37	68,0	171	86	4,5	7,5	0,6	11		-	-
68	m.	36	72,5	172	32	6,4	4,0	0,5	12		-	-
69	m.	45	76,0	176	28	18,6	3,5	0,5	11		-	-
70	m.	40	65,0	175	40	3,5	3,5	0,4	6		-	-
71	m.	32	65,0	164	20	4,5	3,5	0,3	7		-	-
72	m.	41	78,0	172	23	2,0	3,0	0,4	19		-	-

Tabelle 3b: Ergebnisse von 6 Auswertungsmethoden des BSP-Tests bei 72 Testpersonen.

Test-person lfd.Nr.		60 min.-Wert(mg%)	45 min.-Wert(mg%)	45 min.-Wert (%)	3o min.-Wert(mg%)	HWZ (min)	C tot (ml/min)
	a) Lebergesunde, n=27						
1		0,175	0,380	4,53	0,575	6,158	277,5
2		0,300	0,420	4,85	0,560	4,485	385,3
3		0,083	0,420	2,30	0,395	6,198	447,0
4		0,210	0,140	2,30	0,570	7,077	244,0
5		0,184	0,440	5,80	0,625	5,641	303,8
6		0,074	0,368	4,85	0,530	6,489	310,8
7		0,083	0,610	1,75	0,960	6,148	298,2
8		0,145	0,300	3,10	0,635	5,027	284,7
9		0,168	0,372	5,90	0,990	9,970	240,4
10		0,158	0,197	2,26	0,378	4,979	380,9
11		0,178	0,364	4,25	0,750	5,220	386,4
12		0,110	0,193	2,30	0,500	6,575	261,5
13		0,220	0,300	3,90	0,626	6,971	288,7
14		0,118	0,22o	2,90	o,300	5,594	389,7
15		0,073	0,290	4,17	0,640	7,231	331,0
16		0,108	0,18o	2,44	0,440	6,409	309,5
17		0,290	0,400	4,50	0,725	4,837	314,0
18		0,190	0,300	4,50	0,435	4,835	400,6
19		0,170	0,370	4,95	0,740	7,133	317,4
20		0,o69	0,190	1,84	0,453	4,971	285,6

Tabelle 3b: Ergebnisse von 6 Auswertungsmethoden des BSP-Tests bei 72 Testpersonen

Test-person lfd.Nr.		60 min.-Wert(mg%)	45 min.-Wert(mg%)	45 min.-Wert (%)	3o min.-Wert(mg%)	HWZ (min)	C tot (ml/min)
21		0,136	0,180	1,90	0,386	3,501	389,0
22		0,250	0,390	5,60	0,625	7,174	344,7
23		0,103	0,2o4	3,00	0,300	5,438	389,7
24		0,240	0,300	2,98	0,550	5,299	427,0
25		0,072	0,150	2,60	0,300	4,915	457,0
26		0,200	0,234	2,55	0,560	7,055	249,1
27		0,180	0,230	3,25	0,435	6,131	341,1
b) Leberkranke, n=38							
	Diagnose						
28	Fettleber	0,300	0,155	1,79	0,340	4,747	366,9
29	"	0,260	0,540	5,78	1,080	8,758	226,0
30	"	0,368	0,640	5,84	1,190	6,447	291,2
31	"	0,310	0,760	8,10	1,220	9,319	238,5
32	"	0,623	0,835	7,66	1,430	8,184	220,2
33	"	0,645	1,210	11,40	1,750	6,535	289,8
34	"	0,665	0,934	9,40	1,349	6,091	275,9
35	"	0,920	0,610	15,00	1,720	7,343	259,8
36	"	1,250	1,900	18,40	2,480	9,239	185,7
37	"	0,950	1,270	12,30	1,750	8,771	197,5
38	"	0,795	0,930	10,40	1,180	6,439	306,8
39	"	0,855	1,280	17,50	1,95	10,440	216,8

Tabelle 3b: Ergebnisse von 6 Auswertungsmethoden des BSP-Tests bei 72 Testpersonen

Test-person lfd.Nr.	Diagnose	60 min.-Wert (mg%)	45 min.-Wert (mg%)	45 min.-Wert (%)	30 min.-Wert (mg%)	HWZ (min)	C tot (ml/min)
40	Fettleber	0,525	0,610	6,70	0,595	4,743	380,0
41	"	1,920	2,400	22,80	2,700	10,325	190,3
42	"	0,460	0,470	6,45	0,665	5,367	432,0
43	"	0,434	0,620	6,20	0,905	7,945	299,2
44	"	0,360	0,590	6,10	1,000	6,568	262,2
45	"	0,286	0,630	6,60	1,200	7,550	276,0
46	Lebercirrhose	1,900	2,400	21,06	2,980	9,572	197,6
47	"	2,900	3,080	34,20	3,600	13,963	158,3
48	"	0,412	0,630	7,50	0,760	5,797	315,7
49	"	0,662	0,910	9,00	1,480	7,664	234,0
50	"	1,250	1,900	18,40	2,480	9,239	185,7
51	"	1,550	1,850	22,50	2,800	14,658	162,0
52	"	2,200	3,620	47,00	4,300	30,300	93,1
53	"	1,010	1,070	16,65	1,560	7,709	382,1
54	Cholostatische Hepatose	0,530	0,855	8,8ø5	1,520	8,455	196,2
55	aktive reaktive Hepatitis	2,410	3,600	34,00	4,900	27,775	81,3
56	Zustand nach Hepatitis	0,250	0,413	4,70	0,918	6,225	322,5
57	Metastasenleber	1,320	1,630	17,80	1,880	7,416	214,8
58	"	2,290	2,490	27,50	2,780	12,111	168,1
59	"	0,326	0,410	5,15	0,706	7,443	270,5
60	"	0,500	0,990	9,50	2,350	12,176	122,4
61	Chron.Hepatopathie	1,000	1,200	14,00	1,610	8,715	295,6
62	"	2,300	2,770	28,60	3,500	20,557	112,3
63	"	0,450	0,550	5,67	1,350	7,725	207,8
64	"	1,200	1,900	23,00	2,540	8,605	263,0
65	"	1,950	2,340	24,40	2,780	9,533	179,5

Tabelle 3b: Ergebnisse von 6 Auswertungsmethoden des BSP-Tests bei 72 Testpersonen

Test-person Lfi.Nr.		60 min.-Wert (mg%)	45 min.-Wert (mg%)	45 min.-Wert (%)	30 min.-Wert (mg%)	HWZ (min)	C tot (ml/min)
C) Niereninsuffiziente, n=7							
66		0,069	0,090	1,70	0,184	3,245	439,0
67		0,248	0,410	10,00	0,423	4,559	701,0
68		0,061	0,152	3,16	0,238	4,364	633,5
69		0,495	0,615	1,89	0,626	4,889	982,3
70		0,041	0,058	1,87	0,099	3,589	903,4
71		0,007	0,036	0,76	0,048	3,256	797,1
72		0,145	0,265	7,75	0,566	6,499	742,3

Tabelle 4: Zusammenstellung der Testpersonen nach Diagnosen.

Diagnose	Anzahl			Alter
	gesamt	männl.	weibl.	
Lebergesunde	27	18	9	20 - 76
Leberkranke	38	25	13	20 - 85
davon: Fettleber	18	15	3	31 - 66
Leberdirrhose	8	6	2	52 - 65
cholostatische Hepatose	1		1	2o
aktive reaktive Hepatitis	1		1	61
Zustand nach Hepatitis	1	1		58
Metastasenleber	4	3	1	49 - 83
chronische Hepatopathie	5	1	4	36 - 85
Niereninsuffiziente	7	7		23 - 45

Tabelle 5: 6 Auswertungsmethoden des BSP-Tests: Mittelwerte ($\bar{x}$), Standardabweichungen des Einzelwertes (s_x), Standardabweichungen des Mittelwerts ($s_{\bar{x}}$), Streubereiche.

Diagnose	60 min.-Wert (mg%)	45 Min.-Wert (mg%)	45 min.-Wert (% d. 3min-Werts)	30 min.-Wert (mg%)	HWZ (min)	C tot (ml/min.)
a) Lebergesunde, n = 27						
$\bar{x}$	0,166	0,276	3,483	0,556	5,949	334,559
s_x	0,063	0,089	1,334	0,175	1,281	61,754
$2s_x$	0,126	0,178	2,668	0,350	2,562	123,508
$s_{\bar{x}}$	0,012	0,017	0,256	0,034	0,246	11,884
Streubereich	0,072-0,300	0,140-0,440	1,75-5,90	0,300-0,990	3,501-9,970	240,4-457,0
b) Leberkranke, n = 38						
$\bar{x}$	0,983	1,365	16,753	1,874	9,727	238,905
s_x	0,726	0,917	15,157	1,049	5,479	80,789
$2s_x$	1,452	1,834	30,314	2,098	10,958	161,578
$s_{\bar{x}}$	0,119	0,149	2,459	0,170	0,889	13,106
Streubereich	0,250-2,900	0,155-3,620	1,79-47,00	0,340-4,900	4,743-30,300	81,3-432,0
c) Niereninsuffiziente, n = 7						
Streubereich	0,007-0,495	0,036-0,615	0,76-10,00	0,048-0,626	3,245-6,499	439,0-982,3

Tabelle 6: Anzahl der Fälle in den Bereichen bis zum Mittelwert + doppelter Standardabweichung und über dem Mittelwert + doppelter Standardabweichung der Lebergesunden zur Beurteilung der diagnostischen Sicherheit von 6 Auswertungsmethoden des BSP-Tests.

Bereich	60 min.-Wert (mg%)		45 min.-Wert (mg%)		45 min.-Wert (% d.3min-Werts)		30 min.-Wert (mg%)		HWZ (min)		C tot (ml/min)	
	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%
	a) Lebergesunde (n = 27 ≙ 100 %)											
$< \bar{x} + 2s_x$ (richtige Klassifizierung)	27	100 %	26	95,6 %	27	100 %	25	91,2 %	26	95,6 %	27	* 100 %
$> \bar{x} + 2s_x$ (falsch positiv)	0	0 %	1	4,4 %	0	0 %	2	8,8 %	1	4,4 %	0	** 0 %
	b) Leberkranke (n = 38 ≙ 100 %)											
$< \bar{x} + 2s_x$ (falsch negativ)	2	5,3 %	3	8,0 %	7	18,4%	6	16,0 %	19	50,0 %	23	* 60,5%
$> \bar{x} + 2s_x$ (richtige Klassifizierung)	36	94,7 %	35	92,0%	31	81,6%	32	84,0 %	19	50,0 %	15	** 39,5%

* Bereich $> \bar{x} - 2s_x$

** Bereich $< \bar{x} - 2s_x$

Tabelle 7: Anzahl der richtig und falsch klassifizierten Fälle bei Verwendung des Mittelwerts und der doppelten Standardabweichung der Lebergesunden als oberer Normgrenze zur Beurteilung der diagnostischen Sicherheit von 6 Auswertungsmethoden des BSP-Tests.

Klassifizierung	60 min.-Wert (mg%)		45 min.-Wert (mg%)		45 min.-Wert (% d. 3min-Werts)		30 min.-Wert (mg%)		HWZ (min)		C tot (ml/min)	
	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%
richtig	63	97 %	61	94 %	58	89 %	57	88 %	45	70 %	42	64,5 %
falsch	2	3 %	4	6 %	7	11 %	8	12 %	20	30 %	23	35,5 %
insgesamt	65	100 %	65	100 %	65	100 %	65	100 %	65	100 %	65	100 %

Tabelle 8: Anzahl der Fälle außerhalb und innerhalb des Überschneidungsbereichs von Lebergesunden und Leberkranken zur Beurteilung der diagnostischen Sicherheit von 6 Auswertungsmethoden des BSP-Tests.

Bereich	60 min.-Wert (mg%)		45 min.-Wert (mg%)		45 min.-Wert (% d.3min-Werts		30 min.-Wert (mg%)		HWZ (min)		C tot (ml/min.)	
	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%
	a) Lebergesunde, (n=27≙100%)											
unterhalb (richtige Klassifizierung)	24	89,0%	2	91,2%	1	4,4 %	3	11,0%	2	8,8 %	2	8,8% *
innerhalb (falsch positiv)	3	11,0%	25	8,8%	26	25,6 %	24	89,0%	25	91,2 %	25	91,2%
	b) Leberkranke, (n=38≙100%)											
innerhalb (falsch negativ)	2	5,3%	3	8,0%	6	16,0 %	7	18,4%	29	76,0%	17	35,0%
oberhalb (richtige Klassifizierung)	36	94,7%	35	92,0%	32	84,0%	31	81,6%	9	24,0%	21	65,0% **

* Bereich oberhalb

** Bereich unterhalb

Tabelle 9: Anzahl der richtig und falsch klassifizierten Fälle bei Verwendung des Überschneidungsbereichs von Lebergesunden und Leberkranken zur Beurteilung der diagnostischen Sicherheit von 6 Auswertungsmethoden des BSP-Tests.

Klassifizierung	60 min.-Wert (mg%)		45 min.-Wert (mg%)		45 min.-Wert % des 3min-Werts		30 min.-Wert (mg%)		HWZ (min)		C tot (ml/min)	
	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%
richtig	60	92,0%	37	57,0%	33	51,0%	34	52,0%	11	17,0%	23	35,5%
falsch	5	8,0%	28	43,0%	32	49,0%	31	48,0%	54	83,0%	42	64,5%
insgesamt	65	100 %	65	100 %	65	100 %	65	100 %	65	100 %	65	100 %

Tabelle 10: Anzahl der Fälle unterhalb und oberhalb der in der Literatur angegebenen Normgrenzen zur Beurteilung der diagnostischen Sicherheit von 6 Auswertungsmethoden des BSP-Tests.

Bereich	60 min.-Wert		45 min.-Wert				45 min.-Wert in % des 3 min.-Werts								30 min.-Wert		HWZ					
	0,2 mg%		0,4 mg%		0,5 mg%		5 %		6,6 %		7 %		8 %		0,68 mg%		5 min.		6 min.		8 min.	
	SÜDHOFF FÜHR KUNTZ MERCK		BREUN ZIMMER		KJHLMANN u.RIEGEL		TEPE SPIESS PLÖTNER HANUSCH KREUTZ GAMBINO MERCK		MATEER ZIEWE		LINDNER		HERKEN		ZIMMER		HOFFMANN DOST GRASS-MANN KREUTZ		ZIMMER DIETEL PEZOLD GOLL UTHGE-NANNT		KO-NITZER HA-NUSCH	
	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%
	a) Lebergesunde (n = 27 ≙ 100 %)																					
unterhalb (richtige Klassifizierung)	21	88%	24	89,[illegible]%	27	100,0%	24	89,0%	27	100%	27	100%	27	100%	22	87%	7	16%	13	48,8%	26	95,6
oberhalb (falsch positiv)	6	22%	3	11%	0	0%	3	11%	0	0%	0	0%	0	0%	5	13%	20	74%	14	52%	1	4,4%
	b) Leberkranke (n = 38 ≙ 100 %)																					
unterhalb (falsch negativ)	0	0%	1	2,7%	1	2,7%	2	5,3%	8	21,2%	10	26,5%	12	31,8%	3	8%	2	5,3%	4	10,6%	18	47%
oberhalb (richtige Klassifizierung)	38	100%	37	97,3	37	97,3%	36	94,7%	30	88,8%	28	73,5%	26	68,2%	35	92%	36	94,7	32	89,4%	20	53%

Tabelle 11: *Anzahl der richtig und falsch klassifizierten Fälle bei Verwendung der in der Literatur angegebenen oberen Normgrenzen zur Beurteilung der diagnostischen Sicherheit von 6 Auswertungsmethoden des BSP-Tests.*

Klassifizierung	60 min-Wert		45 min-Wert				45 min-Wert in % des 3 min-Werts								30 min-Wert		HWZ					
	0,2 mg%		0,4 mg%		0,5 mg%		5 %		6,6 %		7 %		8 %		0,68 mg%		5 min		6 min		8 min	
	abs	%	abs	%	abs	%	abs	%	abs	%	abs	%	abs	%	abs	%	abs	%	abs	%	abs	%
richtig	59	91%	61	94%	64	98,5%	60	92%	57	88%	55	84%	53	82%	57	88%	43	66%	47	63%	46	71,5%
falsch	6	9%	4	6%	1	1,5%	5	8%	8	12%	10	16%	12	18%	8	12%	22	34%	18	27%	19	28,5%
insgesamt	65	100%	65	100%	65	100%	65	100%	65	100%	65	100%	65	100%	65	100%	65	100%	65	100%	65	100%

Tabelle 12: Korrelationskoeffizienten.

Transformation	Korrelation des 60 min.-Werts in mg% zum				
	45 min-Wert (mg%)	45 min-Wert (%)	30 min-Wert (mg%)	HWZ (min.)	C tot (ml/min)
linear	0,9628	0,9535	0,9339	0,7434	-0,7009
einfache log.Transformation*	0,9198	0,8875	0,8563	0,7840	-0,7568
doppelte log.Transformation	0,9401	0,9322	0,8945	0,6965	-0,6971

*60 min.-Wert linear, übrige Werte logarithmisch transformiert.

Abb. 1: *Mittelwerte ($\bar{x}$) und Standardabweichungen (s_x) der Ergebnisse von 6 Auswertungsmethoden des BSP-Tests an Lebergesunden (n=27) und Leberkranken (n=38).*

Säulen leer:	*$\bar{x}$ der Lebergesunden*
Säulen schraffiert:	*$\bar{x}$ der Leberkranken*
Linien einfach:	*Standardabweichungen der Einzelwerte*

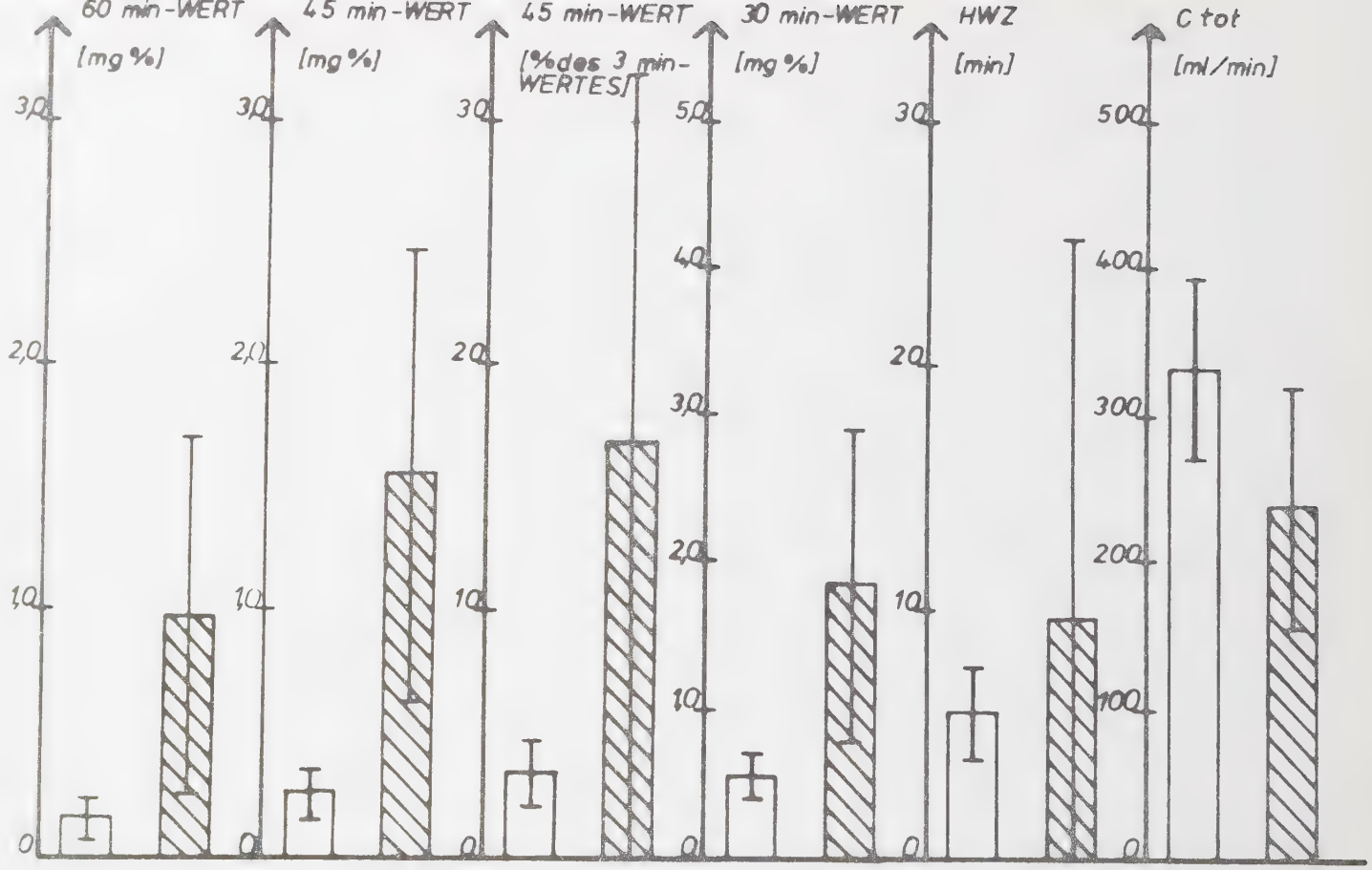

60 min-WERT
[mg %]
45 min-WERT
[mg %]
45 min-WERT
[% des 3 min-WERTES]
30 min-WERT
[mg %]
HWZ
[min]
C tot
[ml/min]
3,0
2,0
1,0
0
3,0
2,0
1,0
0
30
20
10
0
5,0
4,0
3,0
2,0
1,0
0
30
20
10
0
500
400
300
200
100
0

Abb. 2: *Streubereiche der Ergebnisse von 6 Auswertungsmethoden des BSP-Tests an Lebergesunden (n=27) und Leberkranken (n=38).*

Linien einfach: Lebergesunde

Linien doppelt: Leberkranke

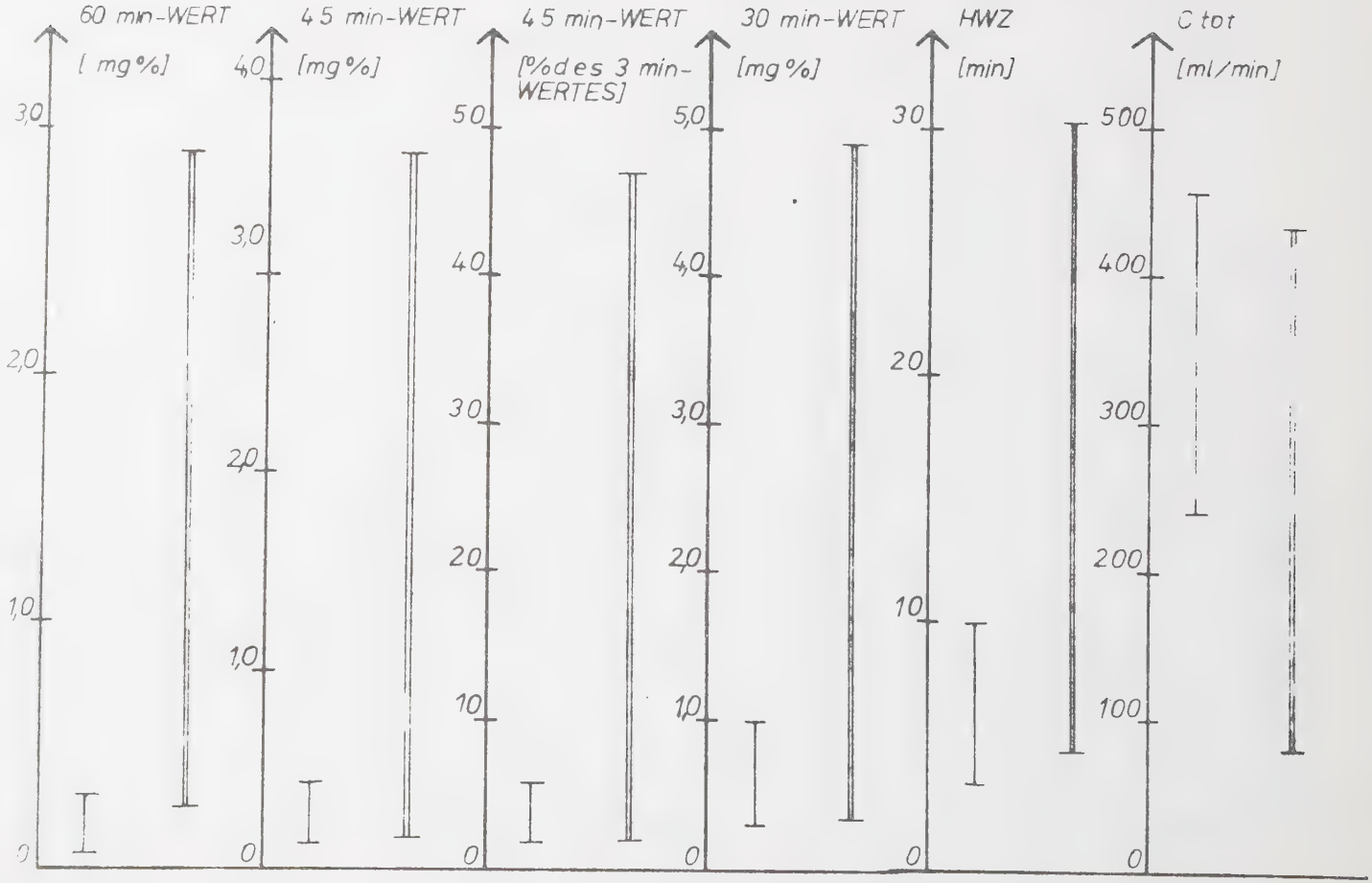

60 min-WERT
[mg%]
3,0
2,0
1,0
0
45 min-WERT
[mg%]
4,0
3,0
2,0
1,0
0
45 min-WERT
[%des 3 min-WERTES]
50
40
30
20
10
0
30 min-WERT
[mg%]
5,0
4,0
3,0
2,0
1,0
0
HWZ
[min]
30
20
10
0
C tot
[ml/min]
500
400
300
200
100
0

Abb. 3: *Eliminationskurve der Lebergesunden (n=27) für BSP. Linearer Maßstab.*

c [mg %]
12
11
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0
t [min]
0
4
12
20
28
36
44
52
60

H) Lebenslauf

Am 29.12.1947 wurde ich, Brigitte Walter, als Tochter des Dipl.Ing. Rudolf Walter, Oberregierungsrat, und seiner Ehefrau Hilde Walter, geb. Weiskopf, in Edenkoben (Pfalz) geboren. Dort besuchte ich die Volksschule und das Progymnasium. Die Reifeprüfung legte ich im Oktober 1966 am Neusprachlichen Gymnasium Landau (Pfalz) ab. Im Wintersemester 1966/67 sudierte ich Biologie an der Universität Heidelberg. Das Studium der Medizin begann ich im April 1967 an der Johannes Gutenberg-Universität Mainz. Hier bestand ich im März 1968 die naturwissenschaftliche Vorprüfung, im Oktober 1969 die ärztliche Vorprüfung und im November 1972 das medizinische Staatsexamen. Meine Medizinalassistentenzeit leistete ich an der I. Medizinischen Universitätsklinik Mainz unter Direktor Prof. Dr. med. Wolff und Prof. Dr. med. Höffler, an der Chirurgischen Klinik der Städt. Krankenanstalten Ludwigshafen, Chefarzt Prof. Dr. med. Gelbke, und am Städt. Krankenhaus Edenkoben, Chefarzt Dr. med. Schlicher, ab. Seit August 1974 arbeite ich als Wiss. Ass. an der I. Med. Klinik der Universität Mainz.

difo-druck 8600 bamberg untere königstraße 30